ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

25

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Thèse de 3eme cycle)

par

Jean, Claude TORCHINSKY

Né le 25 Août 1923 à Montrouge

Licencié ès-siences

Présentée et soutenue publiquement le

IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES ET SALIVAIRES DANS LES PARODONTOPATHIES

Président de Thèse : Madame Andrée CHAPUT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548027_0001

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Thèse de 3eme cycle)

par

Jean, Claude TORCHINSKY

Né le 25 Août 1923 à Montrouge

Licencié ès-siences

Présentée et soutenue publiquement le

IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES ET SALIVAIRES DANS LES PARODONTOPATHIES

Président de Thèse : Madame Andrée CHAPUT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Président de l'Université
René Descartes : Mr le Professeur R. FREZAL

Chargé de mission : Mr LENA J.

Conservateurs : Melles DUMAITRE P.
LE NOIR G.

Bibliothécaires : Mmes CONTET J., FORGET,
VALLIN, DEMANEE
Melles ROBERGE D.,
LE QUANG

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

1, rue Maurice Arnoux

92 - MONTROUGE

Directeur :	Gérald	BURDAIRON	
Directeurs-Adjoints :	Marcel	GASPARD	(Recherche Scientifique)
	Michel	PENNAFORTE	(Gestion)
	Jean	POGGIOLI	(Enseignements)
Secrétaire Général :	Roger	ROLLAND	
Bibliothécaire :	Mme Jocelyne	VASSALO	

Département de Biologie & Matières Fondamentales :

Professeurs de 1er Grade

Marcel	GASPARD
Robert	WEILL

Professeurs de 2ème Grade

Guy	BOUCHIER
Gérald	BURDAIRON
Raoul	DUBOIS-PREVOST
Aimé	LIMOGE

Département d'Endodontie :

Professeurs de 1er Grade

Henri	BATAREC
Michel	VIQUESNEL

Professeurs de 2ème Grade

Jean	COURTOIS
Jean-Claude	HESS
Jean-Pierre	NEE
Michel	PENNAFORTE

Département d'Orthopédie-Dento-Faciale & Pédodontie :

Professeur de 1er Grade

Paul	DEMOGE

Professeurs de 2ème Grade

Melle Eliane	KLINGLER
Georges	SKINAZI
Barthélemy	TUCAT

Département de Pathologie & Thérapeutique Dentaire :

Professeur de 1er Grade

René	ACKERMANN

Professeurs de 2ème Grade

Pierre	DARGENT
Maurice	PELLETIER
Louis	POMPIANS-MINIAC
Pierre	TOUCAS

Département de Prothèse :

Professeurs de 1er Grade

Raymond	LEIBOWITCH
Jean	POGGIOLI
Léon	ROUCOULES

Professeurs de 2ème Grade

Melle Evelyne	BATAREC
Sacha	BOGOPOLSKY
Pierre	BUCHARD
Alain	DINEUR
Mme Louise	KASSIS

A la mémoire de mon père

qui exerça notre métier de 1912 à 1971

A Madame le Professeur Andrée CHAPUT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Stomatologiste de l'Hôpital Tenon

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de ma très profonde reconnaissance pour l'aide précieuse et les encouragements que, depuis des années, elle ne cesse de me prodiguer

Avec toute mon admiration et mon profond respect

A monsieur le Docteur H. HIRSCH - MARIE

Chef de Laboratoire

Qui, avec sa très grande gentillesse,
m'a fait la faveur de m'accueillir
dans son laboratoire

L'idée initiale de ce travail lui appartient et ses conseils m'ont été très précieux

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude

Nous exprimons notre reconnaissance à :

Madame M. NOEL et à Madame J. BACHIMONT (I.N.S.E.R.M.)

pour la collaboration technique irremplaçable
qu'elles apportèrent à ce travail

Madame G. DASSELBORNE

Assistante-dentaire

pour son aide dans le domaine des prélèvements

et à toutes les personnes qui m'aidèrent

tout au long de ces quatre années

Je remercie mes amis Annie et Gérard THAURONT

Mathématiciens

pour leur très précieuse collaboration

Ce travail a été effectué, dans le cadre du Laboratoire de Recherches Immunochimiques, C.H.U. Saint-Antoine, Paris, Clinique du Professeur CONTE. - Chef de Laboratoire : Docteur H. HIRSCH-MARIE.

La partie clinique a eu pour cadre le Centre de Santé des Métallurgistes Docteur PIERRE FOUQUES.

IMMUNOGLOBINES SERIQUES ET SALIVAIRES

DANS LES PARODONTOPATHIES

-:-

TABLE DES MATIERES

Pages

I . INTRODUCTION 15

II . LE SYSTEME IMMUNITAIRE SECRETOIRE 20

1. Conception générale des affections immunitaires 22
2. Le système immunitaire sécrétoire (historique) 25
3. Immunoglobuline A sérique. Structure 27
4. Biosynthèse et métabolisme des immunoglobulines A 28
5. Structure de l'immunoglobuline A sécrétoire (ou exocrine) 29
6. Le composant sécrétoire : origine, fonctions 30
7. Stimulation et synthèse locale des immunoglobulines sécrétoires 32
8. Spécificité des anticorps IgA sécrétoires 36
9. Fonction des IgA sécrétoires 37

III. MATERIEL ET METHODES 44

1. Choix des malades 46
2. Dossier clinique 47
3. Diagnostic 48
4. Choix des indices :
   - Indice Parodontal (Russel) 49
   - Indice Gingival (Ramfjord) 50
   - Indice de mobilité 50
5. Groupes cliniques 51
6. Exploitation mathématique des résultats 52

Prélèvements : Sang 54

Salive mixte 54

Examens pratiqués :

- sang examen hématologique
  analyse immuno électrophorétique
  dosage des immunoglobulines G,A et M 55
- salive mixte taux des protéines totales
  dosage de l'IgA sécrétoire
  dosage de l'IgG salivaire
  mesure du pH 55

Méthode de mesure des immunoglobulines 55
Antisérums spécifiques 56
Antigènes utilisés 57

IV . DISCUSSION DES METHODES 59

V . RESULTATS 64

Examen des
1) immunoglobulines G, A et M sériques
2) immunoglobulines A et G salivaires
3) rapport IgA sécrétoire/protéines totales
4) du nombre de polynucléaires neutrophiles sanguins
5) du nombre de lymphocytes sanguins

en fonction de :
1) des indices
2) des groupes cliniques
3) du diagnostic

Résultats généraux (sur les 48 malades)
Comparaison avec les valeurs normales de la littérature
Influence de l'âge
Influence du sexe
Influence de l'usage du tabac 71
Tableaux récapitulatifs des variations 73
Relations entre les immunoglobulines sériques et secrétoires 76

VI . TABLEAUX ET DIAGRAMMES 78

VII . DISCUSSION 106

VIII. CONCLUSIONS 124

IX . BIBLIOGRAPHIE 13

I - INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

La conception actuelle de l'étiopathogénie des parodontolyses repose sur "la prédominance des facteurs locaux, en présence d'une composante inflammatoire majeure". Cette notion est solidement étayée par les succès des thérapeutiques s'attaquant aux facteurs locaux déclenchants. . La clinique nous montre l'absolue nécessité de commencer tout traitement par l'élimination des facteurs irritatifs marginaux, l'instauration d'une hygiène dentaire rigoureuse, d'un équilibre occluso-articulaire satisfaisant.

La clinique nous montre aussi que les facteurs locaux agissent très inégalement selon les individus. Malgré le traitement local, surviennent parfois des épisodes évolutifs imprévisibles.

Nous sommes enfin souvent désarmés devant les formes précoces très évolutives. La recherche des causes générales s'impose donc dans bon nombre de cas. Pourtant les thérapeutiques, à visées générales, sont fréquemment décevantes.

Malgré les espoirs soulevés par certains résultats, nous devons bien convenir que, seule une connaissance plus approfondie des facteurs généraux de l'apparition de la maladie nous permettra une meilleure approche du mécanisme pathogénique et des solutions thérapeutiques.

Un des grands problèmes de la Biologie est l'étude de la défense de l'organisme, face aux agressions permanentes du

milieu extérieur : physiques, chimiques, biologiques. La parodontologie et toute la pathologie buccale ont pour objet de leur étude cet aspect particulier du problème général : quel est le mécanisme engendrant une dégradation progressive de la résistance de l'hôte à des agressions jusqu'alors tolérées ?

La cavité buccale est constamment exposée à de multiples agresseurs, potentiellement antigéniques. Ce sont les bactéries et leurs métabolites, enzymes et endotoxines, les virus, les micro-organismes fongiques, des substances alimentaires et cosmétiques (dentifrices), des allergènes aériens (pollens).

Dans l'étiologie des parodontopathies, un rôle considérable est joué par la flore microbienne orale. Des anticorps circulants spécifiques aux bactéries de la cavité buccale ont pu être mis en évidence chez des malades atteints de parodontopathies (MERGENHAGEN, EVANS, STEINBERG). La plaque bactérienne et le tartre présentent d'abondantes structures antigéniques et leur contact direct avec la muqueuse leur confère un rôle capital dans l'installation de la maladie parodontale.

Cependant, toutes les études de la flore buccale au cours des parodontopathies ont montré une très grande analogie qualitative avec la flore buccale saprophyte normale : seules des différences quantitatives étaient constatées. En dehors de l'apparition toujours possible d'agresseurs nouveaux, il semble donc que la pathologie soit le plus souvent induite par une rupture d'équilibre au sein de la niche écologique buccale.

La compétition des diverses bactéries pour leur nutrition, supprimant un certain nombre d'espèces, produit un effet protecteur. Un streptocoque viridans de la salive produit un dégagement d'H_2O_2 qui inhibe des bacilles diphtériques. L'équilibre de la flore bactérienne constitue un important facteur de protection contre les germes étrangers pathogènes. Face aux facteurs d'agression, se dressent de nombreux et complexes méca-

nismes de défense, spécifiques et non spécifiques.

Les mécanismes non-spécifiques s'exercent en surface ou en profondeur. En surface, l'action mécanique de lavage et de mouvement joue un rôle important. Le lysozyme, qui scinde les composés des complexes mucopeptidiques de la membrane bactérienne, joue un rôle bactéricide. Les inhibines salivaires, dont la nature n'est pas exactement connue sont actives contre le streptocoque, le staphylocoque, le vibrio cholerae. Les mucoprotéines jouent un rôle de protection contre les virus. .

En profondeur, les éléments protecteurs sont : les liquides de l'organisme (plasma et liquide interstitiel), les tissus, les cellules préposées à la captation et à la digestion. Dans le plasma un système complexe d'au moins 9 protéines, appelé complément, possède une action cytotoxique, en présence d'immuns complexes. Toujours dans le plasma, la properdine détruit les bactéries Gram négatives.

Les cellules migratrices ont une action prédominante. Les granulocytes de la circulation sont chargés de la phagocytoe et peuvent capter les bactéries directement contre les surfaces tissulaires.

La phagocytose trouve son plein développement au cours du processus inflammatoire. L'inflammation doit être considérée comme une série complexe d'événements se produisant lors d'une lésion des tissus provoquée, soit par une action physique, soit par des substances chimiques, soit par un processus autodestructif (auto-immunité). La réponse inflammatoire est une réaction non-spécifique essentiellement protectrice et destinée à la restauration de l'intégrité tissulaire. C'est une tentative pour maintenir l'homéostasie de l'organisme face aux agressions de l'environnement.

Lorsque les mécanismes non-spécifiques n'aboutissent pas

à l'élimination totale du stimulus antigénique, apparaissent alors les mécanismes de l'immunité spécifique : réaction humorale avec présence d'anticorps dans la circulation ou réaction cellulaire avec production d'une population de lymphocytes ayant la même affinité spécifique que les anticorps.

Notre étude, ayant pour but de tenter d'éclaircir certains aspects particuliers de l'intervention des phénomènes immunitaires au cours des parodontopathies, nous avons cru devoir commencer par un exposé d'ensemble des conceptions actuelles, selon le plan suivant :

- Conception générale des affections immunitaires.
- Le système immunitaire sécrétoire. Historique.
- Immunoglobuline A sérique. Structure.
- Biosynthèse et métabolisme des immunoglobulines A.
- Structure de l'immunoglobuline A sécrétoire.
- Le composant sécrétoire. Origine et fonctions.
- Stimulation et synthèse locale des immunoglobulines secrétoires.
- Spécificité des anticorps IgA sécrétoires.
- Fonction des IgA sécrétoires.

II - LE SYSTEME IMMUNITAIRE SECRETOIRE.

LE SYSTEME IMMUNITAIRE SECRETOIRE

P L A N

Pages

Conception générale des affections immunitaires 22
Le système immunitaire secrétoire .Historique 25
Immunoglobuline A sérique. Structure 27
Biosynthèse et métabolisme des immunoglobulines A. ... 28
Structure de l'immunoglobuline A secrétoire. 29
Le composant secrétoire : origine, fonction. 30
Stimulation et synthèse locale des immunoglobulines secrétoires. 32
Spécificité des anticorps IgA secrétoires. 36
Fonction des IgA secrétoires. 37

CONCEPTION GENERALE DES AFFECTIONS IMMUNITAIRES

La fonction de base du système immunitaire est de détecter puis d'éliminer de l'organisme toute substance reconnue comme étrangère.

Cette fonction mobilise chez l'hôte une grande variété de cellules et induit de nombreux produits cellulaires qui sont tous et constamment en interaction. Ce dispositif est habituellement efficace et agit au bénéfice de l'hôte. Dans d'autres cas, des perturbations apparaissent : c'est l'immunopathologie.

Ces perturbations sont induites :

- soit par le type particulier d'antigène,
- soit par une réactivité inappropriée de l'hôte.

Lors de la première introduction de l'antigène dans l'organisme, le système immunitaire apporte une réponse non-spécifique : c'est l'inflammation et la phagocytose. Cette première réponse constitue le stade primaire, au cours duquel peut se trouver réussie l'élimination de bactéries, de particules de carbone en suspension colloïdale.

Si l'antigène n'est pas entièrement éliminé, une série d'évènements cellulaires se produit, aboutissant à une réponse immunitaire spécifique. On constate alors l'apparition d'anticorps ou d'une immunité à médiation cellulaire. Ce stade secondaire aboutit le plus souvent à l'élimination des virus, des bactéries, des micro-organismes fongiques.

Il arrive cependant que l'antigène persiste. C'est alors le stade tertiaire, caractérisé par l'apparition des affections immunitaires de l'homme : hypersensibilité immédiate à médiation humorale, hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. A ce stade, l'élimination de l'antigène peut être effective et ne laisser aucune séquelle, comme lors de l'hypersensibilité à la pénicilline. Si l'élimination ne se produit pas, on constate alors la présence d'allergie, de maladies auto-immunes, de tumeurs malignes.

Au cours des affections du parodonte, la présence constante d'un stimulus antigénique, le plus souvent bactérien, ayant la plaque comme origine, est susceptible de provoquer l'apparition des différents stades de la réponse immunitaire. Il est même probable que ces stades sont simultanément atteints, comme le suggère la complexité du tableau clinique de ces affections.

Pour comprendre la pathologie d'origine immunitaire, il faut la concevoir comme un ensemble dynamique, à compartiments multiples, d'éléments dont les fonctions et les composants sont dans un état de changement permanent. L'immunologie expérimentale s'est édifiée à partir de nos connaissances sur des antigènes inertes, ne se multipliant pas. Par contre, en pathologie, il s'agit presque toujours de stimuli antigéniques vivants : bactéries, virus, transplants de cellules, de tissus, d'organes. Les expériences in-vivo ne sont pas entièrement superposables aux données de la clinique. Chez l'homme, une configuration étrangère peut stimuler plusieurs types de réaction immunologique, successivement ou simultanément. Hypersensibilité immédiate et retardée peuvent être induites par un même antigène.

Cependant, certains compartiments du système immunologique peuvent être stimulés sélectivement en fonction de la nature de l'antigène, de sa configuration, du degré de dégradation de

l'antigène par les macrophages, du chemin d'introduction. C'est ainsi que les antigènes en rapport avec les régions extérieures du corps ou avec les muqueuses (buccales, digestives, respiratoires, oculaires ...) favoriseront la stimulation d'un système immunitaire particulier : le système immunitaire secrétoire.

LE SYSTEME IMMUNITAIRE SECRETOIRE HISTORIQUE

Depuis très longtemps, on connaît l'importance du rôle joué par les anticorps circulants dans la résistance de l'organisme aux maladies infectieuses. Ces anticorps ont non seulement une action intravasculaire mais encore pénètrent dans les liquides interstitiels, spécialement lors du processus inflammatoire.

Cependant, un certain nombre de travaux montrèrent que la résistance à l'infection n'était pas toujours en corrélation avec la quantité d'anticorps circulants, spécialement lorsqu'il s'agissait d'affections localisées à la surface muqueuse.

Dès 1927, le Professeur A. BESREDKA de l'Institut Pasteur publiait une monographie intitulée "Immunisation locale". On y démontrait que l'ingestion par voie buccale de micro-organismes atténués augmentait considérablement la résistance d'un animal à des doses léthales de ce même micro-organisme. C'est ainsi qu'un lapin, préparé par l'administration per os d'une culture de bacille de Shiga, chauffée à 60º pendant une heure, survivait à une injection intraveineuse de ce même bacille effectuée 20 jours plus tard, alors que l'animal témoin, non préparé, mourrait en moins de 24 heures.

Des observations analogues avaient d'ailleurs déjà été faites par CHVOSTEK (1908) sur le bacille de Shiga et par SHIGA (1923) sur des toxines dysentriques. BESREDKA concluait sa monographie en affirmant qu'une vaccination antivirale devrait être administrée par la voie même suivie par le virus lors de sa pénétration dans l'organisme. De 1920 à 1940, l'existence d'anticorps dans les liquides de sécrétion fut démontrée par plusieurs chercheurs, mais il fallut attendre 1947 et les tra-

vaux de BURROWS sur le choléra expérimental du cobaye pour apporter la preuve que des anticorps du tractus gastro-intestinal (copro-anticorps) pouvaient jouer un rôle dans la résistance à l'infection. FAZEKAS DE ST. GROTH (1950) montre, chez la souris l'importance du rôle joué par des anticorps situés à la surface des muqueuses respiratoires, lors d'une infection par le virus de la grippe. L'introduction de l'antigène par aérosol, stimule une résistance spécifique. Ainsi se confirme la thèse selon laquelle les anticorps locaux sont immunologiquement actifs, rencontrant et neutralisant certains virus avant leur entrée dans la cellule.

L'intérêt des chercheurs pour le concept d'immunité locale, ne commença véritablement, malgré ces travaux, qu'à partir de la découverte en 1959 par HEREMANS d'une nouvelle classe d'immunoglobuline dans le sérum humain : l'immunoglobuline A ou IgA.

Primitivement appelée "béta-2 A" cette globuline représente environ 1/6 des gammaglobulines sériques humaines. Très vite, elle fut mise en évidence dans la plupart des sécrétions exocrines. Les dosages montrèrent que l'immunoglobuline A constitue la majeure partie des immunoglobulines contenues dans les sécrétions, alors que dans le sérum c'est l'immunoglobuline G qui prédomine. (TOMASI et ZIGELBAUM, 1963). Une série de travaux confirmèrent ce fait : lait humain et colostrum (TOMASI et ZIGELBAUM, 1963), salive (TOMASI et ZIGELBAUM, 1963), larmes (CHORDIKER et TOMASI, 1963), sécrétion nasale (ARTENSTEIN, REMINGTON, 1964), sécrétion bronchique (DENNIS, KEIMOVITZ, 1964), secrétions gastro-intestinales (CHORDIKER et TOMASI, 1965, CRABBE, 1968), bile (CHORDIKER et TOMASI, 1965), urine (TOMASI et CZERWINSKY, 1968).

La notion de système sécrétoire se trouve donc justifiée par :

1) Une différence majeure de composition entre les immunoglobulines du sérum (où domine l'IgG) et celles des fluides de sécrétion (où domine l'IgA).

2) Une régulation apparemment indépendante des anticorps sériques et sécrétoires.

Les conséquences biologiques de ces faits sont importantes. On a pu, en particulier, mettre en évidence de nombreux exemples de dissociation de l'immunité générale et de l'immunité de surface des muqueuses.

L'existence pour les immunoglobulines A des liquides de secrétion, de déterminants antigéniques particuliers, absents de l'immunoglobuline A sérique démontre une différence structurale entre les deux substances (HANSON, 1961, TOMASI et coll., 1965) Cette différence provient de la présence dans les anticorps de sécrétion d'un "composant sécrétoire", de nature glycoprotéique, généralement absent des immunoglobulines A sériques. Ce "composant sécrétoire" (ou bien, selon certains auteurs, "pièce sécrétoire", "pièces de transport") confère aux immunoglobulines des fluides de sécrétion une originalité, renforçant ainsi le concept de système immunologique sécrétoire.

IMMUNOGLOBULINE A SERIQUE. STRUCTURE.

Une étude effectuée sur 462 donneurs de sang des deux sexes (VAERMAN, 1970) montre pour l'IGA sérique un taux moyen de 2,63 mg/ml $\pm$ 1,13 mg/ml. Comme toutes les immunoglobulines, l'Immunoglobuline A possède une structure à quatre chaînes : deux chaînes lourdes (chaînes alfa, de poids moléculaire 64.000) et deux chaînes légères (chaînes lambda ou kappa, de poids moléculaire 22.000). Le poids moléculaire total est d'environ 170.000, correspondant à un coefficient de sédimentation de 7 S. L'Immunoglobuline A sérique semble exister également sous forme

de dimère et même de trimère dans certains états pathologiques. Une différentiation antigénique peut être effectuée sur les immunoglobulines A de myélome, ce qui conduit à distinguer deux sous-classes, IgA_1 et IgA_2 correspondant à deux chaînes lourdes distinctes, alfa 1 et alfa 2. L'existence de ces sous-groupes est donc indépendante de la nature des chaînes légères et ne correspond pas, par ailleurs, à des variants génétiques (FEINSTEIN et FRANKLIN, 1966 - VAERMAN et HEREMANS, 1966 - KUNKEL et PRENDERGAST, 1966). Les chaînes alfa 2 ont la propriété de ne pas se lier aux chaînes légères par les habituels ponts disulfure en raison de l'absence de cystine dans la région critique (GRAY, 1968).

Un marqueur génétique, porteur de spécificité allotypique existe sur les chaînes alfa et a été nommé Am(1) (MASUDA et coll., 1969). Ce variant a été retrouvé dans l'immunoglobuline A de la salive et il y a toujours concordance entre le type Am sérique et salivaire (KUNKEL et coll., 1969).

Le monomère de l'immunoglobuline A possède une forte tendance à la polymérisation (VAERMAN, 1970), particularité dont doit tenir compte toute étude sur l"immunoglobuline A; en raison des propriétés biologiques différentes du monomère et du dimère (ISHIZAKA, et coll., 1965).

BIOSYNTHESE ET METABOLISME DES IMMUNOGLOBULINES A.

Le turn-over de l'immunoglobuline A sérique est beaucoup plus rapide que celui de l'IgG ; la demi-vie n'est que de 5-6 jours pour l'une alors qu'elle est de trois semaines pour l'autre (WALDMAN, STROBER, 1969).

Dans les tissus lymphoïdes (à l'exception des muqueuses et des glandes exocrines), les cellules productrices d'IgA sont les moins nombreuses. Pourtant chez l'homme, le taux de biosyn-

thèse des immunoglobulines A et IgG plasmatiques est pratiquement le même, au voisinage de 30 mg/KG/jour (CHABBE, 1967). Une grande partie de l'IgA plasmatique provient donc des très nombreux plasmacytes des muqueuses digestives. Chez la souris, l'abaissement sélectif du taux d'IgA sérique qui suit une irradiation totale est du aux dommages infligés à l'intestin et à un apport diminué d'IgA de production locale (BAZIN et coll., 1971).

Les plasmocytes à IgA du chorion des muqueuses, et spécialement ceux de l'intestin, possèdent donc un double rôle et sont à l'origine à la fois des anticorps IgA sécrétoires et des anticorps circulants IgA.

La multiplication du nombre des plasmocytes à IgA semble toujours induite par des stimuli antigéniques locaux.

Alors que les animaux germ-free ne possèdent pratiquement pas de cellules intestinales productrices d'IgA, le très grand nombre de plasmocytes à IgA de l'intestin normal s'explique par les intenses stimulations antigéniques subies localement.

STRUCTURE DE L'IMMUNOGLOBULINE A SECRETOIRE (OU EXOCRINE).

La tendance à la polymérisation des chaînes alfa se réflète particulièrement bien dans la structure des immunoglobulines A de sécrétions. L'immunoglobuline A sécrétoire est composée de deux molécules IgA 7 S, associées à deux protéines n'appartenant pas à la classe des immunoglobulines : le composant sécrétoire, glycoprotéine de poids moléculaire 58.000 et la "chaine J" de poids moléculaire 23.000-26.000 constituée d'une seule chaîne polypeptidique à fort contenu de cystéine et d'acide aspartique (MESTECKY et coll., 1971).

Le poids moléculaire total est de 190.000 avec une cons-

tante de sédimentation de 11,4 S ; chez l'homme, les liaisons entre le composant sécrétoire et les immunoglobulines A monomères s'effectuent essentiellement par l'intermédiaire de ponts disulfure, alors que chez le lapin elles paraissent être non-covalentes dans une proportion qui varie de 2/3 à 3/4 (TOMASI, NEW COMB, 1968), ou totalement non-covalentes (HALPERN et KOSHLAND, 1970).

Chez le lapin et chez l'homme, les deux sous-unités 7 S de l'immunoglobuline A sécrétoire possèdent la même sorte de chaîne légère (LAWTON et MAGE, 1969).

En microscopie électronique, les solutions d'IgA sécrétoire purifiée font apparaître une grande quantité de structures en Y, mesurant 130 Angströms dans leur plus grande dimension (SVEHAG, 1970). La molécule d'IgA sécrétoire est composée, le plus souvent, de deux molécules d'IgA 7 S entre lesquelles est inséré "le composant sécrétoire". En dehors de cette forme dimérique, il n'est pas exclu que d'autres combinaisons moléculaires apparaissent.

LE COMPOSANT SECRETOIRE : ORIGINE, FONCTIONS.

Le composant sécrétoire s'il est lié, le plus souvent, au dimère IgA a également été détecté sous forme libre dans la salive de nouveaux-nés, la salive d'agammaglobulinémiques (SOUTH et coll., 1966) et sous forme de traces dans le sérum normal. Le monomère IgA présent dans les sécrétions est lié au composant sécrétoire dans une proportion de 50 % (MESTECKY et coll., 1970).

Le composant sécrétoire est présent dans les cellules épithéliales des muqueuses qui sont d'origine embryologique endodermique. Il a été mis en évidence dans le pancréas, la vessie, le tractus gastro-intestinal, la partie supérieure de

l'appareil respiratoire. Dans ces tissus, le composant sécrétoire des cellules épithéliales se combine à l'IgA synthétisée par les plasmocytes du tissu conjonctif sous-muqueux. Dans les glandes sudoripares, cependant, la présence du composant sécrétoire ne semble pas être associée à l'existence de plasmocytes dans les tissus environnants. Le thymus humain synthétise le composant sécrétoire et sa localisation dans les corpuscules de Hassall et dans les cellules épithéliales qui les entourent a pu être démontrée par des méthodes immunohistologiques (TOMASI YURCHAK, 1972).

Cette étude, par fluorescence, a montré :

- la présence du composant sécrétoire dans ces structures en l'absence d'immunoglobulines ;
- une synthèse, au moins partiellement locale, démontrée par des expériences en culture de tissus ;
- la comparaison entre la fluorescence relativement faible des cultures de tissus et celle, très accentuée, des corpuscules de Hassall suggère que la synthèse est faible dans le thymus, et que le composant sécrétoire synthétisé dans les cellules épithéliales thymiques viendrait s'accumuler dans les corpuscules de Hassall.

Le rôle biologique exact du composant sécrétoire est actuellement inconnu. Son rôle dans le transport de l'immunoglobuline A sérique dans les sécrétions a été fortement mis en doute. Par contre, le composant sécrétoire confère au dimère IgA de nouveaux déterminants antigèniques (TOMASI et coll., 1965). Il donne enfin à l'immunoglobuline A sécrétoire une résistance accrue aux enzymes protéolytiques (BROWN, 1970 ; CEDERBLAD, 1966).

Le rôle du composant sécrétoire présent dans le thymus est actuellement l'objet de recherches.

Le composant sécrétoire semblerait jouer un rôle dans la migration, et plus tard dans la différentiation d'une popu-

lation de lymphocytes d'origine thymique en direction des cellules productrices d'IgA et des sites de sécrétion (muqueuses) (TOMASI, YURCHAK, 1972).

C'est ainsi que l'action du composant sécrétoire sur la surface de certains plasmocytes précurseurs pourrait provoquer la fixation élective de ces cellules sur les plaques de Peyer (CRAIG, CEBRA, 1971).

La chaîne J ou chaîne de jonction est présente dans l'immunoglobuline A sécrétoire de l'homme et du lapin dans les myélomes humains à polymères IgA (HALPERN et KOSHLAND, 1970) et dans l'IgM (MESTECKY, KUHLHAVY, KRAUS, 1971). La chaîne J ne se sépare des autres composants de la molécule que par une réduction-alkylation énergique des ponts disulfures.

STIMULATIONS ET SYNTHESES LOCALES DES IMMUNOGLOBULINES SECRETOIRES

Les IgA sécrétoires sont-elles dues à un transfert d'IgA plasmatiques, ou bien sont-elles le résultat d'une synthèse locale ?

Chez l'homme, seules de faibles quantités d'IgA plasmatiques sont transférées dans les sécrétions correspondant à l'IgA 7 S qui est habituellement détecté dans celles-ci en faibles quantités. Il s'agirait donc d'une simple transsudation, comparable à celle que l'on peut observer pour d'autres protéines sériques (SOUTH et coll., 1966, STOBER et coll., 1970).

La synthèse locale des immunoglobulines A secrétoire est prouvée par toute une série d'expériences effectuées au moyen de traceurs radioactifs, d'immunofluorescence, de cultures de tissus.

L'hypothèse la plus généralement admise indique que la molécule d'immunoglobuline A, libre de "composant sécrétoire",

est synthétisée dans les plasmocytes du chorion de la plupart des muqueuses et dans les glandes exocrines. Le composant sécrétoire présent dans les cellules épithéliales y serait probablement synthétisé.

Dans l'intestin grêle humain, les plasmocytes producteurs d'immunoglobulines A sont au nombre de près de 400.000 par mm^3 dans la lamina propria. Ils dépassent, de loin, le nombre de toutes les autres cellules productrices d'immunoglobulines. Le même phénomène se retrouve dans les muqueuses et les glandes exocrines n'appartenant pas au tractus gastro-intestinal, aussi bien pour l'homme que pour de nombreux mammifères.

La production locale, quasi-exclusive, de l'immunoglobuline A des sécrétions est étayée par trois types d'arguments (HEREMANS et VAERMAN, 1971) :

1) Il semble établi qu'il n'y a pratiquement pas, à partir du sérum, de transfert dans les sécrétions de l'IgA monomère. Le même fait se retrouve pour les polymères IgA de myélome. La salive de malades atteints de myélome IgA ne contient pas d'IgA monoclonale. Après transfusion d'IgA sérique normale chez des malades atteints d'agammaglobulinémie, on ne détecte pas, ou pratiquement pas, d'IgA dans la salive parotidienne. Même constatation après une exsanguinotransfusion néonatale. Une IgA 75 de myélome humain, marquée avec ^{131}I redioactif ne se transmet ni dans la salive, ni dans les sécrétions nasales, ni dans le lait. Chez un malade agammaglobulinémique, après transfusion sanguine, on constate une élévation des IgA sériques mais le taux d'IgA salivaire reste égal à 0.

2) La présence d'anticorps IgA sur les muqueuses est localisée au site même où la stimulation antigénique s'est exercée (OGRA, 1969, WALDMAN, 1969, CENTIFANTO & coll., 1970). Ce fait serait peu expliquable si les anticorps provenaient de la circulation.

3) L'IgA sérique est un mélange de molécules possédant des chaînes légères différentes, des spécificités allotypiques variées. Les deux monomères qui constituent une molécule d'IgA sécrétoire sont identiques et possèdent les mêmes chaînes légères (SMALL & coll., 1971), et les mêmes allotypes (LAWTON et MAGE, 1969). Le dimère IgA sécrétoire ne semble donc pas constitué de monomères d'IgA plasmatique.

A la différence du système immunitaire humoral, le système sécrétoire répond aux stimulations antigéniques locales par la production également locale d'IgA 11 S.

Un oeil de lapin contaminé par un virus herpétique inactivé produira des anticorps IgA 11 S, alors que l'autre oeil ne verra pas cette apparition. De plus, cette immunisation apportera une protection contre le virus vivant (CENTIFANTO et coll., 1970).

Des virus vivants ou inactivés de l'influenza, des toxines diphtériques ou tétaniques introduits localement dans l'appareil respiratoire provoquent l'apparition d'anticorps locaux IgA. Il existe une corrélation entre le taux d'anticorps des sécrétions nasales et la protection contre le rhinovirus (CATE, 1966), contre le para-influenza (SMIRH et coll., 1967). Une exposition à un aérosol de virus inactivé de l'influenza induira une protection contre le virus vivant (WALDMAN et coll., 1969). Le caractère localisé de cette immunitaire est particulièrement marqué. La stimulation de la cavité nasale ne suscitera de réponse que dans la région même : il n'y aura pas apparition d'anticorps salivaires ou bronchiques. Par contre, la stimulation des tissus pulmonaires produira des anticorps IgA bronchiques mais aucune réponse dans la cavité nasale ou la salive. Des instillations nasales de poliovirus inactivité y introduisent une réponse anticorps alors qu'il ne semble pas y avoir production d'anticorps intestinaux. A l'inverse, le contact du colon distal avec le poliovirus vivant ou inactivité

y induit une production d'anticorps, alors qu'on ne constate pas de modifications dans le reste de l'intestion et dans la cavité nasale (OGRA & KARSON, 1969). Ces travaux montrent également que les anticorps sécrétoires persistent beaucoup moins longtemps que les anticorps sériques à IgG et qu'il n'existe pas de réponse anamnestique.

Une même stimulation des IgA sécrétoires est obtenue à partir d'antigènes chimiquement définis.

La synthèse de l'IgA sécrétoire a été démontrée dans le rein du lapin au cours de pyélonéphrites expérimentales (SMITH, HAND, SANDFORD, 1972). Au cours des pyélonéphrites ascendantes, caractérisées par une faible inflammation et des lésions tissulaires limitées, seule une synthèse d'IgG a pu être mise en évidence. Au cours des pyélonéphrites hématogènes, caractérisées par de très importantes lésions tissulaires avec destruction des tubules, on constate une synthèse accrue de l'IgG du 11e au 14e jour suivie plus tard d'une importante synthèse d'IgA sécrétoire. Dans cette étude, le composant sécrétoire n'est synthétisé par le rein qu'au moment où apparaissent des quantités significatives d'IgA. Les fonctions biologiques de cet IgA sécrétoire ne sont pas connues.

Le système immunitaire humoral peut lui aussi être stimulé par immunisation orale. Les anticorps circulants qui apparaissent alors sont tous ou presque tous de la classe des IgA. C'est le cas des antigènes tués de la toxoplasmose du lapin (STRANNEGARD, 1967), de la ferritine (NASH, 1969), des érythrocytes de mouton (HEREMANS & BAZIN, 1971). Dans d'autres cas, la réponse immunitaire humorale comprend principalement des IgG et des IgM (KORENBLAT & Coll., 1968, ROTHBERG & coll., 1967). Il est probable que ce dernier type de réponse survient lorsque l'antigène est absorbé de façon massive par l'intestin ce qui rendrait ce mode d'administration assez semblable à une injection intra-veineuse (HEREMANS, 1971).

Il a également été démontré que l'introduction d'antigènes par voie orale était susceptible d'entraîner l'apparition de cellules immuno-compétentes, à prédominance IgA, dans des tissus extra-intestinaux, telle la rate (BAZIN & coll., 1970, CRABBE & coll., 1969, HEREMANS & BAZIN, 1971). Ces cellules pourraient venir d'une lignée lymphoïde issue des parois intestinales. Après y avoir reçu l'information antigénique ces cellules migreraient et viendraient coloniser, à distance, les tissus lymphoïdes. Le ganglion lymphatique mésentérique, qui est particulièrement riche en plasmocytes IgA, pourrait constituer le relai d'une telle migration (CRABBE & coll., 1970, VAERMAN, 1970). Ce déplacement pourrait bien être un des chaînons d'un processus de circulation fermé : on a pu, en effet, montrer que certains lymphocytes du canal thoracique ou des ganglions mésentériques venaient se fixer sur l'intestin après avoir été injectés par voie intra-veineuse (GOWANS & KNIGHT, 1964, GRISCELLI & coll., 1969, HALL & SMITH, 1970).

SPECIFICITE DES ANTICORPS IgA SECRETOIRES.

Il est probable que la réponse immunitaire due aux anticorps IgA sécrétoires est moins spécifique que celle due à l'IgG sérique.

L'introduction par aérosol d'un vaccin contre le virus de la grippe myxovirus influenza A_2 est effectuée à deux reprises. Deux semaines après la deuxième immunisation, on prélève des échantillons de sérum, de mucus bronchique et nasal. Des réactions de neutralisation sont alors pratiquées contre le virus influenza A_2, le virus influenza A/PR8, le influenza A_2/ Hong kong et le virus para-influenza Type I. Pour le sérum la réaction n'est positive que pour la souche homologue A_2. Pour les sécrétions, on constate en plus une réaction avec les variants A_2/ Hong Kong et A/PR8. L'action préalable sur les échantillons d'un immunsérum humain antichaîne alfa supprime l'activité de

neutralisation ce qui prouve l'appartenance à la classe des IgA des anticorps neutralisants des sécrétions respiratoires (SMALL & coll., 1969).

Des études ultérieures devront préciser si cette spécificité restreinte du système sécrétoire concerne d'autres antigènes.

FONCTIONS DES IgA SECRETOIRES.

Les immunoglobulines des sécrétions jouent elles un rôle dans la protection des surfaces muqueuses ? Dans l'affirmative, quel serait le mécanisme de cette protection ? De très nombreux travaux apportent un début de réponse à ces questions, mais subsistent encore de nombreuses inconnues.

L'exploration de la fonction des IgA sécrétoires s'est effectuée en deux directions principales :

1) Examen des conséquences d'un déficit en IgA au cours d'affections mettant en cause le système immunitaire : paraprotéinémies, dysprotéinémies, maladies auto-immunes.

2) Stimulation dissocuée des systèmes immunitaires généraux et locaux. L'introduction parentérale d'un antigène induit une réponse des deux systèmes immunitaires, alors que l'application du même antigène sur les muqueuses provoquera une stimulation sélective du système immunitaire sécrétoire.

Des études expérimentales ainsi qu'un certain nombre d'observations cliniques semblent mettre en évidence le rôle d'un déficit en IgA exocrine au cours d'un certain nombre d'affections chroniques.

Les malades atteints d'agammaglobulinémie présentent un taux très diminué ou nul des Ig sériques et salivaires. Ces ma-

lades sont particulièrement sensibles à toutes les infections : pneumonies, septicémies, méningite, etc... Des injections de gammaglobulines (surtout IgG) les protègent efficacement contre ces infections généralisées. Par contre, ces mêmes injections ne les protègent absolument pas contre les maladies dues à l'infection des muqueuses : maladies pulmonaires, conjonctivites, troubles gastro-intestinaux.

M.A. SOUTH et coll. (1968) après avoir examiné 20 malades atteints d'agammaglobulinémie ont constaté de sévères affections pulmonaires chez 19 d'entre eux. Le 20e qui paraissait indemne était le seul qui présente un taux notable d'IgA dans la salive.

D'autres malades atteints d'ataxie-téléangiectasie présentent d'importantes déficiences des IgA sériques et salivaires et dans certains cas une absence totale.

Au cours de cette affection surviennent de sévères et fréquentes infections pulmonaires et rhinopharyngées. Ces malades n'élaborent pas d'anticorps face à certains antigènes, sont incapables d'établir les réponses immunitaires cellulaires normales, comme le prouve leur incapacité à développer une hypersensibilité retardée ou une réaction de rejet d'une homogreffe.

Sur 22 malades atteints d'ataxie-téléangiectasie, 14 possédaient des taux réduits d'IgA salivaires et 8 une absence totale. Ce dernier groupe présentait des formes d'infections pulmonaires beaucoup plus sévères que dans l'autre groupe.

Chez tous ces malades la pièce sécrétoire était présente dans la salive qu'il y ait ou non présence d'IgA dans le sérum ou dans la salive.

Certains malades atteints de lupus érythémateux disséminé présentent de graves complications respiratoires (jusqu'à douze pneumonies successives). Tous ces malades ont un taux d'IgA sérique particulièrement élevé. Par contre, dans tous ces cas,

l'IgA salivaire est en dessous de la normale et il n'y a pas de compensation par l'IgM (TOMASI, 1967).

SMITH (1966) a montré que la résistance au virus para-influenza de Type I dépend de la présence d'anticorps nasaux, non sériques. Les essais d'immunisation parentérale par du virus tué se sont soldés par des échecs, car après une telle vaccination, le taux des anticorps sériques d'élève mais aucun anticorps nasal n'apparaît et aucune immunité de réinfection nasale n'est acquise.

NEWCOMB & coll. (1969) ont immunisé un groupe de sujets normaux avec de la toxine diphtérique par deux voies différentes : injection sous-cutanée, instillation nasale.

L'immunisation parentérale a déterminé l'apparition d'antitoxines sériques de la classe des IgA et des IgG. Dans les sécrétions nasales et la salive - n'ont été décelées que des IgG et encore à une faible concentration. Au contraire, l'immunisation pernasale a fait apparaître dans les sécrétions nasales, des antitoxines IgA et IgG à des titres 14 fois plus élevés pour les IgA et 4 fois plus élevés pour les IgG que dans le sérum.

Lors d'une première infection virale locale, apparaît dans les sécrétions nasales un exsudat plasmatique dans lequel dominent des IgG, vraisemblablement non spécifiques. Ensuite, dans un délai de 15 à 20 jours, les cellules immunocompétentes locales libèrent les anticorps spécifiques tandis que se résorbe l'exsudat inflammatoire initial. Les anticorps locaux sont en majorité de la classe IgA. Au cours d'une réinfection par le même virus, seuls les sujets qui présentent des anticorps locaux sont véritablement immunisés. En effet, en quelques jours, des anticorps neutralisants de la classe des IgA apparaissent dans les sécrétions nasales à un taux suffisant pour que l'infection ne détermine aucune manifestation clinique.

Enfin, une série d'études récentes a confirmé le rôle de protection des IgA sécrétoires (BELLANTI & coll., 1971, CHANOCK 1971, MILLS & coll., 1971, PERKINS && coll., 1971, SMALL & coll. 1971).

Le mécanisme d'une telle protection reste à élucider. L'opinion généralement admise selon laquelle il y aurait absence de fixation du complément par l'IgA mériterait d'être nuancée. Des travaux d'ADINOLFI & coll. (1966) ont montré que des anticorps IgA colostrale contre Escherichia coli provoqueraient la bactériolyse en présence de complément et de lysozyme. Une des fonctions des anticorps IgA pourrait être d'empêcher la pénétration des antigènes nuisibles par la formation de complexes stables, non-absorbables (HEREMANS, 1971). Cette hypothèse expliquerait pourquoi les malades déficients en IgA présentent des taux particulièrement élevés en anticorps dirigés contre les antigènes alimentaires (AMMAN & HONG, 1970, 1971, BUCKLEY & DEES, 1969). Un déséquilibre immunologique entre le système sécrétoire et le système humoral pourrait induire une pathologie (BELLANTI, 1971). Des enfants vaccinés par des vaccins tués (contre le virus de la rougeole, par exemple) se sont trouvés exposés, par la suite, au virus vivant. Une forme particulièrement sévère et toxique de la maladie apparaît alors, plus grave que chez les enfants non-immunisés.

Des recherches ont montré qu'après l'immunisation par vaccin inactivé, il y a augmentation sélective du taux des anticorps sériques mais très peu d'anticorps IgA sécrétoires dans l'appareil respiratoire. Après immunisation par le vaccin vivant ou par la maladie elle-même, on constate une élévation du taux des anticorps à la fois dans le sérum et dans les sécrétions. L'immunisation de l'appareil respiratoire n'est donc pas complète après vaccination par le virus tué. Une compartimentation anormale se produit : immunisation du système humoral, non-immunisation du système sécrétoire IgA. L'infection naturelle conduit alors à une réplication importante du virus dans les

voies pulmonaires et à une réponse renforcée des anticorps sériques. Ainsi se créent des conditions favorables à la formation d'immuns-complexes dans le tissu pulmonaire. Il en résultera des lésions tissulaires, conséquences d'une réaction d'hypersensibilité (type III).

L'IgA sécrétoire semble donc jouer un rôle dans la protection des muqueuses contre l'infection, particulièrement au cours des atteintes virales. Un certain nombre de faits sont pourtant en contradiction apparente avec cette constatation. La défense de l'hôte contre les agressions locales met en jeu un système complexe dont l'IgA sécrétoire n'est que l'un des éléments. D'autres mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires existent, et leur importance respective ne peut encore être appréciée.

L'absence totale d'IgA est compatible avec une bonne santé (ROCKEY & coll., 1964). Il semblerait que, chez ces sujets, l'immunité produite par d'autres immunoglobulines exceptionnellement présentes en quantités accrues dans la salive : IgG et surtout IgM (HEREMANS, 1970, 1971).

Une étude effectuée sur 9.691 enfants canadiens montre chez 27 d'entre eux une absence sélective de l'IgA sérique (COLLINS-WILLIAMS & coll., 1972). Sur les 27, 10 sont en bonne santé et 17 présentent des affections qu'il est possible d'attribuer à une absence d'IgA. Un taux accru de l'IgG sérique est relevé chez 15 d'entre eux et une augmentation de l'IgM sérique chez 5 autres.

Les mêmes auteurs examinant deux groupes de 50 patients, les uns atteints d'infections respiratoire à répétition, les autres indemnes, ont constaté l'absence de différences significatives entre les taux d'IgA sécrétoire dans la salive parotidienne des deux groupes.

Une autre immunoglobuline, l'IgE est synthétisée localement et il n'est pas exclu qu'elle puisse jouer un rôle contre

l'infection. Une susceptibilité accrue aux infections respiratoires a été constatée chez les malades IgE déficients.

Peut-on attribuer à un déficit local en IgA toutes les affections chroniques des muqueuses ? Un certain nombre de données cliniques viennent contredire cette affirmation. LEWIS (1970) constate une augmentation des IgA salivaires et sériques chez les bronchitiques chroniques. Une augmentation nette des cellules immuno-compétentes est rencontrée chez les enfants atteints de mucoviscidoses (MARTINEZ-TELLO, 1968). VIDAL & coll. (1971) montrent qu'en présence d'infections bronchiques chroniques le taux d'IgA dans les sécrétions bronchiques est nettement augmenté. Il en va de même pour les IgA sériques.

L'élévation du taux des IgA exocrines dans les sécrétions des sujets atteints d'infections chroniques des muqueuses parait assez surprenante. Cette production abondante d'anticorps ne devrait-elle pas être un facteur favorable à la défense ? On peut donc s'interroger sur la capacité de ces anticorps à lutter contre l'infection. Ne s'agirait-il pas d'anticorps antimucines ? (HAVEZ, 1966). L'explication de la persistance des effets pathogènes, malgré un taux élevé d'IgA, ne pourrait-elle mettre en cause des phénomènes d'hypersensibilité immédiate ? On connaît l'effet très favorable d'immunprécipités se déposant le long des vaisseaux. Les complexes antigène-anticorps possèdent en présence du complément un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles. Une interaction entre le composé C'5 du complément et des protéases issues des lysosomes des neutrophiles contribue à renforcer le chimiotactisme. La réaction inflammatoire initiale due aux complexes antigènes-anticorps se trouve très augmentée. Les neutrophiles libèrent des enzymes protéolytiques formatrices de bradykinine, de protéases acides qui dégraderont la membrane basale vasculaire, et de substances qui provoqueront la libération de l'histamine à partir des mastocytes (de la sérotonine dans certaines espèces).

Au cours du processus inflammatoire, on constate une exsudation des liquides plasmatiques et une migration de leucocytes en direction du siège de la lésion. Dans la cavité buccale, le fluide gingival, exsudat inflammatoire, est le type même de ce genre de réaction. Les infections bactériennes qui n'ont pu être neutralisées par les facteurs de défense non-spécifiques de l'hôte induisent une réponse tissulaire caractérisée par l'apparition d'une immunité à médiation cellulaire. Ce processus général est particulièrement développé dans les infections de type chronique.

Une pleine compréhension des facteurs d'apparition des parodontopathies doit s'attacher à l'étude de facteurs spécifiques et non-spécifiques, humoraux et cellulaires, au système immunitaire général et au système immunitaire sécrétoire.

Dans le but de s'efforcer d'apprécier l'importance du système sécrétoire dans les affections du parodonte, il nous a semblé utile de procéder à un dosage des immunoglobulines sériques et salivaires dans un groupe de 48 malades atteints de formes diverses de parodontopathies.

Cette enquête transversale unique n'aura pas d'autre ambition que d'apporter une petite contribution à l'éclairage d'un problème extrêmement complexe.

III - MATERIEL ET METHODES

III - MATERIEL ET METHODES

P L A N

Pages

Choix des malades 46
Dossier clinique 47
Diagnostic 48
Choix des indices :
Indice Parodontal (Russel) 49
Indice Gingival (Ramfjord) 50
Indice de mobilité 50
Groupes cliniques 51
Exploitation mathématique des résultats 52

Prélèvements : sang 54
salive mixte 54
Examens pratiqués :
- sang : examen hématologique
analyse immunoélectrophorétique
dosage des immunoglobulines G,A et M 55
- salive mixte : taux des protéines totales
dosage de l'IgA sécrétoire
dosage de l'IgG salivaire
mesure du pH 55
Méthode de mesure des immunoglobulines 55
Antiserums spécifiques 56
Antigènes utilisés 57

MATERIEL ET METHODES.

CHOIX DES MALADES.

Nous avons retenu pour notre étude le cas de 48 malades présentant des parodontopathies, en excluant :

1) les parodonpathies congénitales (A. CHAPUT)

2) les gingivopathies de la grossesse, essentiellement transitoires ,

3) les parodontopathies acquises, symptômes d'une maladie générale connue ;

4) les parodonpathies associées à des cas de diabète connus.

Aucun cas de paraprotéinémie ni de dysprotéinémie n'a été détecté parmi ces malades (une étude par immunoélectrophorèse du sérum sanguin a été pratiquée sur chacun d'eux).

Tous les stades de la maladie sont présents dans cette étude. Cependant, les formes terminales tardives, rebelles aux thérapeutiques, n'ont été retenues qu'exceptionnellement.

Notre étude a porté également sur 4 malades, non atteints de parodontopathies, présentant des cas pathologiques variés ; une cirrhose avec polycarie, un enfant de 5 ans avec polycarie très marquée, une malade présentant une allergie prouvée à la résine acrylique, un malade avec achlorhydrie gastrique totale.

Une bonne connaissance de chaque malade permet de porter un diagnostic plus précis, de se rendre compte de l'évolutivité d'apprécier quelle a été la part des divers traitements au cours de l'affection.

C'est pourquoi, nous avons spécialement retenu les cas de malades régulièrement suivis dans notre service depuis des années.

Sur 48 cas étudiés, 24 malades sont suivis depuis plus de 5 ans. Les 12 malades suivis depuis moins d'un an correspondent aux parodontites d'apparition récente.

Pour chacun, un dossier détaillé d'observation a été établi : facteurs locaux et généraux, observation médicale.

DOSSIER CLINIQUE.

Pour chaque malade, nous avons noté :

- âge,
- sexe,
- profession,
- date de la première consultation,
- date présumée d'apparition de la maladie.

Un schéma indiquant pour chaque dent :

- la profondeur des poches (faces vestibulaire et proximale)
- un indice de mobilité établi selon le barême suivant :
  . 0 normal
  . 1 légèrement mobile, à la limite de la perception clinique
  . 2 mobilité moyenne
  . 3 mobilité accentuée sans mouvement vertical
  . 4 mobilité sens vertical

Sur le schéma figurent également les dates d'extractions dentaires, conséquences de la maladie.

Aspect gingival, gingivorragies au brossage, spontanée diurnes, nocturnes, halitose. Tartre, renouvellement fréquent du dépôt tartrique, enduits.

Abrasion des faces occlusales, des bords incisifs. Bruxisme, douleurs de l'articulation temporo-maxillaire, fatigue musculaire des masséters au réveil. Type de déglutition, anomalies articulaires, béances. Surcharges en position centrale habituelle, en propulsion, en latéralité.

Thérapeutiques antérieurement mises en oeuvre contre les parodontopathies : locales, générales.

Coronoplasties, attelles de contention.

Régularité de l'hygiène buccale, nombre de brossages, brossage avant le sommeil, type de brosse, type de dentifrice.

Hygiène alimentaire : protéines, glucides, lipides, alcool, épices, vitamines. Produits chimiques manipulés pendant l'exercice professionnel. Usage du tabac. Habitat, changements d'habitat, changements dans les conditions de travail. Sommeil : durée, régularité, usage de somnifères, de tranquillisants.

Une observation médicale succinste a relévé les antécédents du malade dans le domaine des affections digestives, hépatiques, rhumatismales, allergiques, du système nerveux, ainsi que les interventions chirurgicales et les thérapeutiques en cours.

DIAGNOSTIC.

En l'absence fréquente d'une étiologie aisément discernable, ce dernier devra s'efforcer de mettre en lumière, dans chaque cas, la part prise par les deux composantes fondamentales de la maladie : inflammation et atrophie. C'est pourquoi nous avons choisi 3 groupes pour la répartition de nos cas :

Parodontoses : formes atrophiques avec inflammation faible ou nulle.

Prodontites simples : formes inflammatoires, avec alvéolyse faible, et poches gingivo-dentaires.

Parodontites complexes : formes inflammatoires sévères, avec alvéolyse marquée, poches gingivo-alvéolo-dentaires intra-osseuses.

Cette classification rend possible la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans d'autres recherches effectuées sur les maladies chroniques localisées à la surface des muqueuses.

En vue d'une évaluation objective des données, trois indices ont été calculés pour chaque malade :

Indice parodontal (P.I.) selon RUSSEL (1956)

Cet indice donne un reflet de l'évolution globale de la maladie et de sa gravité.

Pour chaque dent le barème suivant est appliqué.
0 = négatif. Ni inflammation visible des tissus de revètement, ni perte de fonction due à la destruction des tissus de support.

1 = Gingivite légère. Il y a inflammation déclarée de la gencive libre, n'entourant pas complètement la dent.

2 = Gingivite. Inflammation entourant complètement la dent, mais pas de rupture apparente de l'attachement épithélial.

6 = Gingivite avec formation de poches. Attache épithéliale rompue et existence d'une poche (pas seulement un approfondissement du sillon gingival dû à l'oedème de la gencive libre.

Pas de répercussions sur la fonction masticatoire normale, la dent est ferme dans son alvéole et n'a pas migré.

8 = destruction avancée avec perte de la fonction masticatoire. La dent peut être mobile, peut avoir subi une migration, peut rendre un son mat à la percussion, peut être enfoncée dans son alvéole. La moyenne arithmétique des chiffres obtenus pour chaque dent constitue l'indice parodontal.

Indice gingival (G.I.) selon RAMFJORD (1959).

Cet indice est un reflet de la composante inflammatoire. Pour chaque dent le barême suivant est appliqué :

0 = absence d'inflammation

1 = modifications gingivales légères à modérées, entourant la dent

2 = gingivite légère à moyennement sévère entourant la dent

3 = gingivite sévère caractérisée par une rougeur, tendance au saignement et aux ulcérations.

La moyenne arithmétique des chiffres obtenus pour chaque dent constitue l'indice gingival.

Indice de mobilité

Il a été obtenu en calculant, pour chaque malade, la moyenne arithmétique des mobilités de chaque dent, appréciée selon le barème indiqué ci-dessus.

Deux ordres de critiques peuvent être adressées à ces indices.

1) La notion de moyenne arithmétique aboutira parfois à masquer la nature réelle d'un fait clinique : l'alvéolyse très profonde mais très localisée des desmodontoses donnera le même indice parodontal que celui des parodontites.

L'inclusion dans un même indice des composantes inflammatoires et atrophiques (indice de Russel) ne peut que créer des difficultés au moment de l'interprétation des phénomènes biologiques.

2) Ces indices applicables à l'épidémiologie, sont moins adaptés à refléter l'état d'un groupe de malades en traitement régulier. Un détartrage, de simples conseils d'hygiène peuvent modifier ces indices qui deviennent ainsi une fonction de l'assiduité du malade à suivre la consultation.

L'extraction de dents ayant atteint le stade terminal, irreversible, de la maladie provoque un abaissement de l'indice parodontal, qu'on ne saurait interpréter comme une amélioration de l'état du malade.

Dans une étude transversale, l'évolutilité de la maladie ne peut être évaluée que sur des critères cliniques, en présence de dossiers médicaux régulièrement tenus.

Nous avons donc tenté de classer nos malades en deux groupes : évolutifs et évolutivité réduite en nous efforçant d'apprécier sur une période de deux ans les facteurs suivants:

1) augmentation de l'index parodontal

2) Nombre d'extractions rendues inévitables par l'évolution de la maladie.

3) Nombre de poussées aiguës ou sub-aiguës survenues pendant cette période.

4) Réponse favorable de l'organisme du malade aux différentes thérapeutiques employées.

Sans nous dissimuler le caractère parfois subjectif d'une telle méthode, nous avons cru cependant pouvoir l'employer en l'absence actuelle d'autres moyens.

Une autre classification a été effectuée pour tenter d'apprécier la précocité de la maladie. La date de l'apparition des premiers signes subjectifs de la maladie (qui surviennent parfois de nombreuses années après le début réel) a été retenue. On été considérés comme précoce les cas où les premiers signes subjectifs ont été enregistrés avant l'âge de 35 ans.

EXPLOITATION MATHEMATIQUE DES INFORMATIONS.

Les nombreuses données qualitatives et quantitatives (près de 150 paramètres par malade) ont été traitées par des méthodes statistiques habituelles : calcul de moyennes, écart-type, calcul de p.

L'importance et la complexité de ces données nous a paru mériter l'emploi d'une méthode récente de traitement de l'in(formation par ordinateur : l'analyse factorielle des correspondances.

Cette recherche, qui apporte une contribution au problème de l'étiopathogénie des parodontolyses, a fait l'objet d'un travail distinct (THAURONT A., THAURONT G., TORCHINSKY, 1969).

La méthode employée est celle de l'analyse factorielle des correspondances (ou analyse des données) exposée dans les travaux de J.P. BENZECRI, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris et dans la thèse de B. CORDIER (Rennes, 1965).

Les données enregistrées sur fiches perforées ont été traitées sur ordinateurs IBM 360-75 (langage FORTRAN) et CDC 3600.

Cette méthode permet l'étude de correspondances entre les nombreuses données qualitatives et quantitatives provenant d'une situation complexe.

"Alors que les méthodes statistiques classiques partent d'un classement établi à priori (par exemple comparaison de deux données choisies en fonction d'une hypothèse) l'analyse factorielle s'efforce d'extraire d'une foule de données, une synthèse simultanée d'un grand nombre de faits élémentaires.

De cette synthèse pourra émerger une notion de forme ou de modèle, nous aidant à gravir un échelon dans la hiérarchie des causes". (d'après J.P. BENZECRI, conférence de Grenoble)

Quelques conclusions se dégagent de cette étude préliminaire :

- unicité de la maladie
- les premiers stades sont les plus évolutifs et l'on note avec l'âge, une diminution des phénomènes inflammatoires tels que les gingivorragies.
- au cours des premiers stades, la maladie semblerait sous l'influence de facteurs tels que : travail éprouvant, tabagisme et surtout bruxisme.
- au cours des derniers stades, les facteurs précédemment cités diminuent d'importance. D'autres facteurs, reflets de l'état général deviennent prépondérants : affections digestives, rhumatismales, hépatiques, nerveuses, troubles de sommeil, aspects psycho-somatiques.

Ce travail préliminaire, nous a également facilité l'exploitation des données numériques immunologiques et hématologiques qui font l'objet du présent travail.

PRELEVEMENTS.

1) SANG.

20 ml de sang veineux ont été prélevés le matin, à jeun, sur chaque malade. Après coagulation et centrifugation à 500 g pendant 10 minutes le sérum est recueilli et conservé à + 4º C.

2) SALIVE MIXTE.

Le caractère clinique de cette recherche nous a conduit à pratiquer nos mesures sur la salive mixte, élément fondamental du milieu buccal naturel.

La salive mixte a été prélevée le matin, avant la prise de sang. Le brossage des dents et l'usage de dentifrices a été proscrit aux malades, à partir de la veille au soir.

Deux échantillons ont été prélevés :

1. sans stimulation, d'environ 0,5 ml pour la mesure du pH buccal
2. après stimulation, obtenue au moyen d'un passage répété de 2 à 4 fois en 10 minutes, d'une tranche de citron, en arrière du V. lingual.

5 à 15 ml de salive sont ainsi obtenus pendant cette durée et sont immédiatement portés à + 4º C. Une centrifugation est alors effectuée pendant une demi-heure, à 2000 g, à la température de + 4º C. Le surnageant est décanté puis porté immédiatement en chambre froide, après adjonction de merthiolate à la concentration de 1 pour 10.000.

EXAMENS PRATIQUES.

1) Pour le sang

- hémogramme. Il a été effectué par un laboratoire spécialisé.
- immunoélectrophorèse du sérum. Ces examens ont été effectués au moyen d'immunsérums de lapin et de cheval anti-plasma humain normal (laboratoire du Docteur Hirsh-Marie, C.H.U. Saint-Antoine PARIS).
- dosage des immunoglobulines igG, IgA, IgM.

2) Pour la salive :

- taux des protéines totales,
- dosage de l'immunoglobuline A exocrine,
- dosage de l'immunoglobuline G (dans 10 cas),
- pH.

MESURES DES IMMUNOGLOBULINES :

Le taux des immunoglobulines sériques et salivaires a été mesuré selon la méthode d'immunodiffusion radiale (MANCINI G., CARBONARA A., HEREMANS J.F., 1965).

Le principe de cette méthode est l'immunoprécipitation de l'antigène qui diffuse au travers d'une couche d'agarose (tampon véronal pH = 8,2) contenant un antisérum spécifique.

L'échantillon à examiner est placé dans un petit réservoir de volume 2 à 4 ml creusé dans le gel. Les plaques sont maintenues immobiles et parfaitement horizontales en chambre humide à + 4º C pendant deux jours pour l'immunoglobuline G; quatre jours pour l'immunoglobuline A, six jours pour l'immunoglobuline M. Elles sont ensuite lavées dans l'eau physiologique (pH 7,4) pendant 48 heures, séchées et colorées.

Un immunprécipité circulaire apparaît autour de chaque réservoir. Le diamètre des cercles est proportionnel au logari-

thme de la concentration en antigène.

Une série de réservoirs sont garnis d'échantillons provenant d'un sérum étalon connu à des dilutions progressives. Les mesures obtenues à partir de ces échantillons sont portées sur une feuille de papier graphique, à échelle semi-logarithmiè que. On établit ainsi une courbe d'étalonnage sur laquelle se fera la lecture des résultats.

Chaque mesure est faite en double et la moyenne des résultats est retenue.

Malgré la faible concentration en protéines de la salive, nous avons effectué les dosages sur des échantillons non-concentrés. Des mesures précises sont possibles grâce à l'utilisation pour la salive :
- d'un anticorps dilué à 1/250e
- d'un étalonnage à l'aide de sérum dilué à 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/60.
- de la coloration des faibles précipités obtenus au moyen de bleu brillant de Coomasie R. (15) (16).

ANTISERUMS SPECIFIQUES.

Pour l'immuno-électrophorèse, ont été utilisés :
- deux immunsérums équins anti-plasma humain humoral, fournis par l'Institut Pasteur (sous les numéros 735 et 742)
- un immunsérum de lapin anti-plasma humain humoral normal obtenu à partir d'un pool de sérums d'adultes jeunes en bonne santé.

Pour l'immuno-diffusion radiale, les immunsérums ont été obtenus et controlés au laboratoire même, par le Docteur Hirsh-Marie.

Ont été utilisés :

- un immunsérum de lapine anti-IgA sérique, obtenu à partir d'une IgA de myélome.
- un immunsérum de lapin anti-IgG , à partir de chaine lourde gamma.
- un immunsérum de lapin anti-IgM, à partir d'une IgM monoclonale.

Pour les dosages d'IgA salivaires :

- un immunsérum de lapin anti-IgA 11 S, obtenu à partir de colostrum humain. La spécificité des immunsérums a été vérifiée par immunoélectrophorèse et double diffusion, selon Ouchterlony.

Chaque immun-sérum possèdant sa spécificité, nous avons veillé à utiliser les mêmes anticorps pendant toute la durée des mesures.

ANTIGENES UTILISES

1) L'IgG utilisée est un produit pur (fourni par N.B.C.).

2) L'IgA sérique est séparée d'un sérum de malade atteint d'IgA myèlome sur lequel est effectuée une électrophorèse préparative sur gélose.

3) L'IgM a été préparée à partir d'un sérum provenant d'une macroglobulinémie de Waldenstrom.

4) L'IgA sécrétoire a été obtenue à partir de colostrum humain prélevé du premier au troisième jour de la naissance, puis séparée par chromatographie sur colonne de DEAE-Cellulose.

Pour les IgA, la purification a été obtenue par absorption sur sang de cordon.

Sérum Etalon : l'étalonnage des sérums a été effectué à partir d'un sérum étalon fourni par Behringswerke.

Mesure du taux des protéines totales salivaires (méthode de Folin-Ciocalteu.

Lectures effectuées sur courbe d'étalonnage établie à = 750 sur spectrophotomètre Jobin-Yvon.

IV - DISCUSSION DES METHODES

Une étude quantitative sur les immunoglobulines salivaires présente de nombreuses difficultés pratiques, liées à deux ordres de facteurs principaux :

Variabilité de la composition de la salive et aptitude particulière des IgA à la polymérisation.

1) L'étude de la physiologie salivaire montre que ce fluide possède une composition particulièrement variable. Le taux des protéines salivaires dépend des stimuli auxquels sont soumis les individus, de la réponse propre de chaque individu à ces stimuli. On connait, en particulier chez l'homme, l'importance des facteurs psychologiques ("bouche sèche" de la salle d'attente). Le mode de prélèvement lui-même, quelqu'il soit, est un stimulus, à impact variable, dépendant de l'anxiété du patient. L'usage régulier du tabac conduit à une diminution significative du taux de sécrétion. Le régime alimentaire, les conditions climatiques, le mode de vie ont également une influence. Il ne semble donc pas que, dans ces conditions, la mesure du taux de sécrétion, en millilitre par minute (flow rate), puisse apporter une information biologiquement très significative. La notion de clearance salivaire s'appliquant, dans le cas de l'IgA, à deux substances chimiquement distinctes ne parait pas fondée. La mesure des protéines salivaires totales et l'examen du rapport IgA sécrétoire/Protéines salivaires totales nous a, par contre, paru plus intéressant. Il serait souhaitable que des recherches futures puissent apporter un meilleur éclairage sur ce problème.

A défaut de pouvoir évaluer les facteurs stimulants

(qui existent même pour une salive "non-stimulée") nous avons préféré appliquer à chacun de nos cas une stimulation forte (jus de citron), qui serait de nature à minimiser l'influence de stimuli mineurs. La contamination de nos échantillons par de très faibles quantités d'acide citrique ne parait pas devoir influer sur nos mesures : nous n'avons pas constaté de modifications du pH du fait de la stimulation .

2) L'immunoglobuline qui prédomine dans la salive est l'IgA sécrétoire 11,4 S, qui est un dimère avec composant sécrétoire. Mais des travaux récents ont montré qu'on pouvait également y trouver de l'IgA monomère 7 S (surtout pendant les phases inflammatoires), des dimères sans composants sécrétoire, des polymères plus élevés de coefficient de sédimentation 17 S, et, dans certains cas, des molécules de composant sécrétoire libre. De plus, si la tendance à la polymérisation est un des caractères importants de l'IgA, les conditions qui peuvent favoriser cette tendance sont encore très mal connues.

Nous considérons comme très important d'avoir pu procéder au dosage de l'IgA salivaire sans concentration préalable. Nous pensons ainsi avoir évité :

- la perte de protéines non-négligeable le long des tiges d'acrylamide, à la surface des membranes,
- la polymérisation et les modifications de structures susceptibles d'entrainer des variations de sites antigèniques qui sont de nature à modifier les mesures immunologiques.

Pour l'immunodiffusion radiale, il est en effet nécessaire de s'assurer que l'antigène protéinique utilisé de forme pas d'agrégat moléculaire, car autrement les conditions d'une évaluation correcte ne sont plus assurées.

Pour la même raison, nous avons évité toute congélation de nos prélèvements ainsi que toute lyophilisation.

Nous avons cherché à réduire le délai séparant le prélèvement de la mesure elle-même. La durée de conservation est de nature à modifier beaucoup les résultats. Il nous a malheureusement été impossible d'être très rigoureux dans ce domaine certains échantillons ont dû être conservés à + 4º C pendant 4 à 5 jours.

Le taux des immunoglobulines sériques est 100 fois plus élevé que celui de la salive. Le problème de la contamination de nos prélèvements par du sang nous a vivement préoccupé, spécialement au cours des stades inflammatoires. Le moindre changement de coloration des échantillons les a fait rejeter, mais nous pensons que des critères plus précis devraient être recherchés pour apporter la preuve de la non-contamination. De toute façon, au cours de ces stades, une contamination par le fluide gingival parait difficile à éviter, et le milieu buccal au cours des processus pathologiques comporte une composante sérique. Toute interprétation doit tenir compte de ces faits.

Pour le dosage des immunoglobulines, après essai, nous avons décidé de ne pas employer la méthode d'électro-immunodiffusion (LAURELL, 1966), la charge électrique de ces molécules n'étant pas suffisamment différente de celle de l'anticorps de lapin.

Pour le dosage de l'IgA sérique, la standardisation des mesures constitue le principal problème (STÖRIKO, 1968). Pour le dosage de l'IgA sécrétoire, l'hétérogénéité moléculaire encore plus importante peut modifier les mesures obtenues par immunodiffusion radiale.

L'emploi pour la courbe d'étalonnage de dilutions d'une IgA 7 S sérique conduit à une sous-estimation des valeurs obtenues pour l'IgA salivaire (TOMASI, BIENENSTOCK, 1968). Pour obtenir des valeurs plus proches de la réalité, il faudrait probablement multiplier nos résultats par un coefficient voisin de 3.

Les problèmes particuliers posés par l'étude des immunoglobulines salivaires expliquent les très grandes différences relevées dans la littérature, concernant un taux moyen de normalité des IgA sécrétoires de la salive. La diversité des modes de prélèvement, de stimulation, des techniques employées ne rendent pas actuellement possible la définition de valeurs moyennes reconnues (voir tableau nº I).

Nos mesures concernant l'IgA salivaire de devront pas être considérées comme absolues. Par contre, les précautions prises pour assurer une reproductibilité, devraient leur donner une valeur relative, permettant de comparer différents stades cliniques.

Afin d'avoir une meilleure interprétation de nos résultats nous avons prélevé les salives d'un groupe de dix sujets présumés normaux d'âge varié et de sexe différent et avons dosé de la même façon leurs IgA salivaires. La valeur moyenne calculée nous servira de standard relatif.

V. RESULTATS

P L A N

Examen :

1. des immunoglobulines G, A et M sériques
2. des immunoglobulines A et G salivaires
3. rapport IgA sécrétoire / protéines totales
4. du nombre de polynucléaires neutrophiles
5. du nombre de lymphocytes

en fonction de :

1. des indices
2. des groupes cliniques
3. du diagnostic

Résultats généraux (sur les 48 malades)
Comparaison avec les valeurs normales de la littérature
Influence de l'âge
Influence de l'usage du tabac

Les données numériques de ce travail comportent, pour chacun de nos malades, le taux des trois principales immunoglobulines sériques, (IgG, IgA, IgM), le taux d'IgA sécrétoire de la salive mixte, le taux des protéines salivaires totales. De l'hémogramme, nous avons extrait le nombre de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes par mm^3. Dans 10 cas, pris au hasard, nous avons également mesuré le taux de l'IgG dans la salive.

L'analyse immunoélectrophorétique du sérum de chacun des malades ne nous a révélé aucune anomalie particulière (en dehors d'un seul cas de cirrhose du foie). La mesure du pH, effectuée pour le contrôle des effets possibles de la stimulation par un acide, ne nous a pas paru conduire à des interprétations significatives.

Trois types de regroupement des données ont été effectués :

1) par indices :
   - . indice parodontal
   - ; indice gingival
   - . indice de mobilité

2) Par catégories clinique : évolutivité, précocité et diagnostic

3) Selon des facteurs généraux en corrélation avec des variations du taux des immunoglobulines : âge, sexe, usage du tabac. Ces facteurs ont été choisis à partir des résultats obtenus par l'analyse factorielle des correspondances.

INDICE GINGIVAL

5 groupes de malades ont été déterminés, selon les valeurs de l'indice :

de 0 à 0,29	11 cas
de 0,30 à 0,59	9 cas
de 0,60 à 0,99	8 cas
de 1 à 1,49	10 cas
plus de 1,50	9 cas

Pour des valeurs croissantes de l'indice, on constate :
(Tableau nº II)
(diagrammes nº 1,2,3,4,5)

- un accroissement significatif du taux IgA salivaires et du rapport IgA salive/protéines salivaires totales.
- une diminution significative du nombre des polynucléaires neutrophiles.
- des variations non-significatives du taux des immunoglobulines sériques, des protéines salivaires totales, du nombre de lymphocytes circulants
- une augmentation importante de la valeur du rapport IgA salive/IgA sérum pour les valeurs élevées de l'indice gingival (formes inflammatoires aigües).

INDICE PARODONTAL

4 groupes ont été déterminés, selon les valeurs de l'indice :

de 0 à 0,79	9 cas
de 0,80 à 1,79	13 cas
de 1,80 à 2,79	16 cas
plus de 2,80	8 cas

pour l'IgA salivaire, un groupe-témoin de 10 cas présumés normaux a été examiné.
(Tableau nº III)
(Diagrammes nº 6,7,8,9, 10,11,12)

Pour les valeurs croissantes de l'indice, on constate :
- un accroissement significatif du taux des IgA salivaires et du rapport IgA salive/protéines salivaires totales
- un faible accroissement du taux des protéines salivaires totales

Le taux des IgA sériques, le nombre des lymphocytes sont augmentés pour les valeurs les plus élevées de l'indice ; pour ces mêmes valeurs le taux d'IgM sérique est diminué ; il est augmenté pour les valeurs moyennes de l'indice. Le taux d'IgG sérique est relativement stable. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués dans les premiers stades de la maladie (indices inférieurs à 0,80).

GROUPES CLINIQUES.

Pour tenter d'apprécier les facteurs évolutivité et précocité 4 groupes ont été constitués :

évolutifs précoces	13 cas
évolutifs tardifs	3 cas
peu évolutifs précoces	13 cas
peu évolutifs tardifs	11 cas

(Tableau nº IV)

L'examen des diagnostics a également permis de constituer 3 groupes :

1. Parodontoses

Formes atrophiques avec inflammation faible ou nulle : 19 cas.

2. Parodontites simples

Formes inflammatoires, avec alvéolyse faible et poches gingivo-dentaires : 16 cas.

3. Parodontites complexes.

Formes inflammatoires sévères, avec alvéolyse marquée et poches gingivo-alvéolo-dentaires intra-osseuses : 6 cas. (Tableau nº V).

Les résultats obtenus pour les immunoglobulines sériques semblent provenir de la conjonction de quatre facteurs :

a) augmentation des taux d'immunoglobuline G et immunoglobulines A sériques pour les cas tardifs.

b) diminution du taux d'immunoglobuline M sérique dans ces mêmes cas,

c) évolutivité accrue lors de la diminution du taux des immunoglobulines G et M sériques.

d) l'immunoglobuline A sérique semble la seule immunoglobuline augmentée dans les formes inflammatoires sévères accompagnées d'une alvéolyse.marquée, alors que l'immunoglobuline M sérique est seulement augmentée dans les formes inflammatoires de début sans alvéolyse.

Pour l'IgA salivaire et surtout pour le rapport IgA salive / protéines totales, on constate une nette augmentation pour les formes tardives, les formes évolutives et les formes inflammatoires.

FACTEURS GENERAUX.

Le tableau VI indique le taux moyen des immunoglobulines sériques et salivaires de l'ensemble des 48 malades et les variations selon le sexe. Une comparaison est effectuée pour les immunoglobulines sériques avec les valeurs normales données dans la littérature (SCHWICK H.G. et coll. 1965).

Le taux moyen d'IgG sérique semble diminué chez nos malades et l'IgA sérique légèrement augmenté. Mais il faut faire toutes réserves quant à la significativité de ces comparaisons : les valeurs normales établies pour une population ne sont valables que pour cette même population. Nous avons déjà montré également qu'il n'était pas possible de donner une évaluation précise des valeurs moyennes pour les immunoglobulines de sécrétions, en l'absence d'une codification stricte des méthodes de mesure. (tableau nº I).

Nous n'avons rencontré aucune différence, selon le sexe, pour les immunoglobulines sériques et salivaires, sauf pour l'IgM sériques où nous trouvons une valeur moyenne de 43 % chez la femme. Ces constatations sont en accord avec les autres auteurs : pour les 315 adultes en bonne santé, L. BUTTERWORTH (1967) trouve un taux d'IgM plus élevé de 20 % chez la femme.

AGE.

4 groupes examinés (tableau nº VII) (diagrammes nº 13, 14, 15)

1. jusqu'à 35 ans	9 cas
2. de 35 à 45 ans	18 cas
3. de 45 à 55 ans	9 cas
4. plus de 55 ans	7 cas

Lorsque l'âge augmente on constate :

- une augmentation significative de l'IgA sérique et une diminution de l'IgM sérique. L'IgG sérique augmente jusqu'au 3e groupe (de 45 à 55 ans) et diminue nettement pour le 4e groupe (plus de 55 ans).
- les protéines totales salivaires diminuent.
- l'IgA salivaire et le rapport IgA salive / protéines salivaires totales montrent des variations difficiles à interpréter.

USAGE DU TABAC.

L'usage du tabac semble entraîner : (tableau nº VIII) (diagramme 16)

- une légère diminution des IgG et IgA sériques. L'IgM ne varie pas.
- une augmentation du taux d'IgA salivaire, une augmentation encore plus nette du taux des protéines totales salivaires (liée à une diminution du flux sécrétoire), une diminution du rapport IgA salive/protéines salivaires totales.

INDICE DE MOBILITE.

3 groupes sont examinés : (tableau nº IX).

de 0 à 0,3	17 cas
de 0,3 à 0,8	12 cas
plus de 0,8	14 cas

Pour des valeurs croissantes de l'indice, on constate une augmentation du rapport IgA salivaire / protéines totales salivaires.

L'exploitation de cet indice ne semble pas apporter d'éléments nouveaux, par rapport aux autres indices.

COMPARAISONS DES RAPPORTS IgA salive/IgA sérum et IgG salive/ IgG sérum (tableau nº X).

L'examen de 10 cas choisis au hasard montre que pour l'IgG existe une importante corrélation entre les taux sériques et salivaires, alors que pour l'IgA il y a pratiquement indépendance. Cette constatation mériterait d'être vérifiée sur un plus grand nombre de mesures.

CAS INDIVIDUELS.

Par delà l'étude des moyennes, l'examen de certains cas individuels paraît nécessaire.

Pour l'IgA sérique :

. Quatre malades présentent un taux voisin de la limite supérieure de l'aire normale. L'examen médical révèle deux cirrhoses et deux cas d'autres affections hépatiques ;

. Trois malades présentent un taux voisin de la limite inférieure de l'aire normale. Ce sont trois cas évolutifs précoces, de pronostic réservé.

Pour IgG sérique.

. Un groupe d'une dizaine de malades se situe à un taux proche de la limite inférieure de l'aire normale. Ce sont les cas évolutifs précoces.

Pour l'IgM sérique :

. les variations de part et d'autre de la moyenne sont plus grandes. Cinq cas ont un taux inférieur ou proche de la limite inférieure de l'aire normale. Ce sont des cas assez tardifs et assez graves de parodontoses exclusivement masculins.

. Quatre cas présentent un taux nettement augmenté par rapport à l'aire normale. Ce sont quatre femmes atteintes de parodontites précoces inflammatoires évolutives. Chez deux de ces malades, l'augmentation de l'IgM correspondant à une diminution nette des autres immunoglobulines.

TABLEAUX RECAPITULATIFS

Il semble intéressant de comparer le sens de variation des immunoglobulines sériques et salivaires. C'est pourquoi nous avons fait figurer sur une même figure, à échelles variées, les variations des moyennes des IgG, IgA et IgM sériques, de l'IgA salivaire, en fonction de :

- l'indice parodontal (Tableau nº XII)
- l'indice gingival (Tableau nº XI)
- l'âge (Tableau nº XIII)

Pour ces tableaux, nous n'avons pas retenu le rapport IgA salive/ Protéines salivaires totales qui montre des variations comparables à celle de l'IgA salivaire, sauf pour les cas où la secrétion salivaire est diminuée : âge avancé, usage du tabac.

C'est ainsi que dans ce dernier cas le taux d'IgA salivaire est augmenté chez les fumeurs alors que le rapport IgA salivaire/ Protéines totales est diminué.

L'examen de ces tableaux montre des caractéristiques communes :

1) Des sens de variations indépendants entre les IgA sériques et salivaires.

2) Des sens de variation opposés entre l'IgG et l'IgM sériques. Toutefois, cette constatation ne se vérifie pas pour les premiers stades des indices gingivaux et parodontaux (installation de la réaction immunitaire) et pour les âges les plus avancés (réduction globale de la synthèse des protéines).

3) Un parallélisme presque total entre les variations moyennes de l'IgG sérique et celles de l'IgA salivaire, sauf pour le premier groupe des âges (qui regroupe les cas les cas d'inflammation aiguë avec synthèse augmentée des IgA salivaires)

INDICE GINGIVAL.

L'indice gingival est le reflet du degré d'inflammation. Le tableau XII nous montre :

- pour les tous premiers stades de l'inflammation, une valeur moyenne nettement diminuée de l'IgG sérique, des valeurs pratiquement normales de l'IgM et de l'IgA sériques ainsi que de l'IgA salivaire
- lorsque l'inflammation augmente, on constate une nette augmentation des IgM sériques. Les IgG sériques augmentent ensuite et l'on constate une diminution corrélative des IgM. Pour les stades les plus inflammatoires, l'IgG diminue relayée d'abord par un accroissement des IgM et IgA sériques, puis l'on constate une diminution générale des immunoglobulines sériques.
- Les IgA salivaires augmentent de façon significative avec le développement de l'inflammation. Aux stades les plus aigus, elles semblent jouer le rôle principal.

INDICE PARODONTAL.

L'indice parodontal donne une évaluation chiffrée du stade de la maladie. Pour les valeurs basses, ses indications se confondent avec celles de l'indice gingival. Lorsque ses valeurs croissent, l'appréciation des lésions tissulaires joue un rôle de plus en plus important.

Le tableau XI nous montre :

- une augmentation de l'IgA sérique, de l'IgA salivaire et, dans une moindre mesure, de l'IgA sérique, pour les valeurs (de 0,50 à 1,50) qui correspondent à l'installation de la

maladie, au stade le plus inflammatoire. Lorsque l'indice augmente (passage à la chronicité) ces 3 valeurs diminuent pour augmenter de nouveau parallèlement lors du stade terminal de la maladie, caractérisé par des lésions tissulaires importantes et la réapparition de l'inflammation. (Indice supérieur à 2,5).

- Le taux d'IgM sérique augmente légèrement tout au long de la maladie mais enregistre une diminution nette pour le stade ultime de la maladie.

Pour des valeurs croissantes de l'indice, on constate la présence de deux phases inflammatoires distinctes, l'une précoce, l'autre terminale. Le comportement différent des IgM sériques au cours de ces deux phases évoque l'existence de mécanismes d'apparition différents.

AGE.

Le tableau nº XIII nous montre :

- pour les IgM sériques, un taux diminuant régulièrement avec l'âge ;
- pour les IgA sériques, un taux augmentant régulièrement avec l'âge.
- pour les IgG sériques, le taux nettement diminué pour la tranche d'âge la plus basse, augmente significativement jusqu'à 50 ans pour diminuer ensuite nettement.
- pour les IgA salivaires, le taux est augmenté avant 35 ans, diminue de 35 à 45 ans, augmente de nouveau pour diminuer finalement dans la dernière tranche (plus de 55 ans). Cet aspect diphasique est certainement en rapport avec l'existence de deux phases inflammatoires distinctes, révélées par le tableau de l'indice parodontal.

Il est à remarquer que l'IgA sérique est la seule immunoglobuline qui ne possède pas une synthèse diminuée pour notre

dernier groupe d'âge.

L'évolution de la maladie étant fonction de l'âge, il était nécessaire de se demander si les résultats obtenus dans le tableau de l'indice parodontal ne subissaient pas l'influence prédominante du facteur âge. Les variations très différentes observées nous prouvent que les résultats du tableau "indice parodontal" gardent une valeur intrinsèque. En particulier, la croissance du taux des IgA salivaires avec l'indice parodontal s'oppose à la diminution de ce taux avec l'augmentation de l'âge.

Seule une confrontation des résultats des 3 tableaux peut permettre une interprétation correcte.

RELATIONS ENTRE LES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SECRETOIRES.

La constatation d'une corrélation entre les taux d'IgG sérique et ceux de l'IgA salivaire nous a conduit à dresser le diagramme des variations du rapport IgG sérum/ IgA salivaire en fonction des valeurs de l'indice gingival et de l'indice parodontal (Diagramme nº 17).

L'examen des valeurs individuelles (et non plus des moyennes) révèle un fait nouveau. De très grandes variations, de part et d'autres de la moyenne, sont enregistrées pendant la période d'installation de la maladie (indice parodontal compris entre 0,5 et 2,4), pendant l'installation du processus inflammatoire (indice gingival compris entre 0,25 et 1,4). Ces oscillations, reflet d'un déséquilibre entre les systèmes immunitaires humoraux et sécrétoires, s'amortissent pour les stades les plus avancés de la maladie, pour les états inflammatoires les plus importants.

Les diagrammes des rapports IgM sérum / IgA salivaire et IgA sérum / IgA salivaire (Diagramme nº 18) en fonction de

l'indice gingival possèdent le même aspect : grandes variations pendant la période d'installation de la maladie, stabilité relative pendant les phases ultérieures.

L'augmentation des trois rapports qui apparaît se produire pour les mêmes valeurs des indices, est elle simultanée dans chacun des cas ? Nous avons recherché dans chaque cas les valeurs augmentées par rapport à la moyenne normale de ces rapports, pour établir s'il existait une correspondance.

Dans 11 cas, les trois rapports IgG, IgM, IgA sériques / IgA salivaires sont augmentés simultanément.

Dans 4 cas, seuls les rapports IgM et IgA sériques / IgA salivaire sont augmentés.

Dans 6 cas, seul le rapport IgA sérique / IgA salivaire est augmenté.

Dans 4 cas, seul le rapport IgM sérique / IgA salivaire est augmenté.

Il n'existe aucun cas où le rapport IgG sérique / IgA salivaire soit seul augmenté.

Les trois immunoglobulines sériques participent donc à la réponse immunitaire pendant les premiers stades de la maladie, il est probable qu'il n'y a pas simultanéité mais succession des phénomènes.

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES (mg/100 ML) DANS LA SALIVE TOTALE ET PAROTIDIENNE

DES INDIVIDUS SANS ANOMALIES SERIQUES (d'APRES P. BRANDTZAEG)

Sécrétion		Sujets		IgA	IgM	IgG	Méthode	Etalon pour l'IgA	Auteurs
Type	Stimulation	Nombre	Age						
st	non	4	adultes	49,2 *	2,6	1,2 *	AGGL.	IgA sérum	Adinolfi et coll; 1966 b
st	?	4	adultes	3,0	N.D.	N.D.	IDR	?	Gabl 1966
st	oui	30	adultes	0,6 **	0 **	0,5 **	IDR	IgA sérum	Lehner et coll; 1967
st	oui	16	adultes	0,7 **	N.D.	N.D.	IDR	IgA sérum	Lehner 1969 b
st	non	28	adultes	5,95 **	0,09 **	0,50 **	IDR	IgA sérum	Rowe et coll. 1968
st	non	16	adultes	16	0	0	IDR	?	Waldman et coll. 1968
st (?)	?	6	adultes	4,5	0,31	1,06	RID	IgA sérum	Salmon et coll. 1969
st	non	71	adultes	1,15	0	0,83	MDD	?	Lo Grippo et coll. 1969
st	non	21	adultes	30,38	0,55	4,86	IDR	IgA parotidienne	Brandtzaeg et coll. 1970
sp	oui	6	adultes	2,75	0,49	0	IDR	IgA sérique	Tomasi & Zigelbaum 1963
sp	?	12	adultes	28	N.D.	N.D.	IDR	IgA sérique	Chodirker & Tomasi 1963
sp	?	6	adultes	2,8	N.D.	N.D.	IDR	?	Gabl 1966
sp	non	10	5-14 ans	6	N.D.	N.D.	IDR	IgA sérique	Haworth & Dilling 1966
sp	oui	18	adultes	9,5	0	0	EID	IgA salivaire	Claman et coll. 1967
sp	oui	4	adultes	< 6	N.D.	N.D.	IDR	IgA nasale	Douglas et coll. 1967
sp	oui	20	15-20 ans	0,76 **	N.D.	N.D.	OUDIN	IgA sérique	South et coll. 1968 b
sp	?	18	adultes	6,3	N.D.	N.D.	IDR	IgA du colostrum	Tomasi & Bienenstock 1968
sp	oui	9	adultes	3,95	0,043 **	0,036 **	IDR	IgA parotidienne	Brandtzaeg et coll. 1970

st : salive totale
sp : salive parotidienne
AGGL. : technique d'inhibition de l'agglutination
IDR : immunodiffusion radiale
RID : radioimmunodiffusion

MDD : micro double diffusion
EID : électroimmunodiffusion
* : valeur convertie (NHS) à partir de sérum humain normal
** : mesure faite après concentration, puis convertie
N.D. : non déterminé

TABLEAU N°1

I.G.	IgA salive en mg/100ml	Protéines salivaires totales en mg/100ml	IgA salive protéines totales X 10^2	IgA sérum	IgG sérum	IgM sérum	P.N.N. sanguins nb/mm3	Lymphocytes sanguins nb/mm3	IgA salive / IgA sérum X 10^2
0 - 0,29 11 cas	1,66	195	1,06	246	1104	109	4525	2394	1,01
0,3-0,59 9 cas	2,52	147	1,72	238	1220	152	4489	2396	1,16
0,6-0,99 8 cas	2,71	201	1,75	216	1240	107	3771	2649	1;13
1 - 1,49 10 cas	2,20	208	1,13	240	1131	164	3534	2208	0;96
1,5 9 cas	3,68	191	1,97	220	1138	131	3251	2258	2,10

INDICE GINGIVAL -- VARIATIONS DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SALIVAIRES
PROTEINES SALIVAIRES TOTALES. POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES ET LYMPHOCYTES CIRCULANTS

Nota : P.N.N. : Polynucléaires neutrophiles

TABLEAU N° II

Diagrammes n° 1,2,3,4,5.

Diagramme n° 1

IgA Salivaire

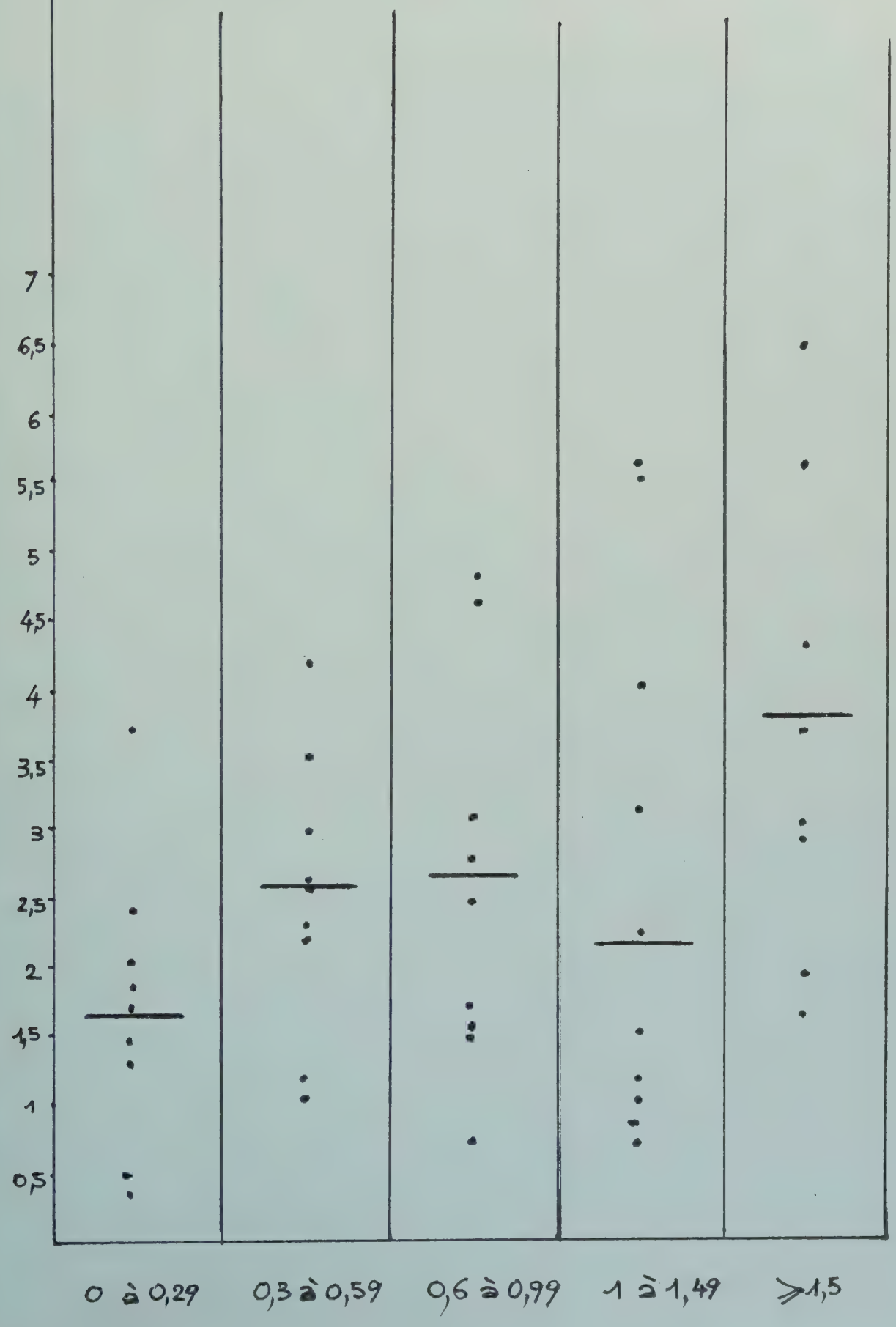


Diagramme n° 2

IgA Salivaires / Protéines totales

IG

Diagramme n° 3

P.N.N

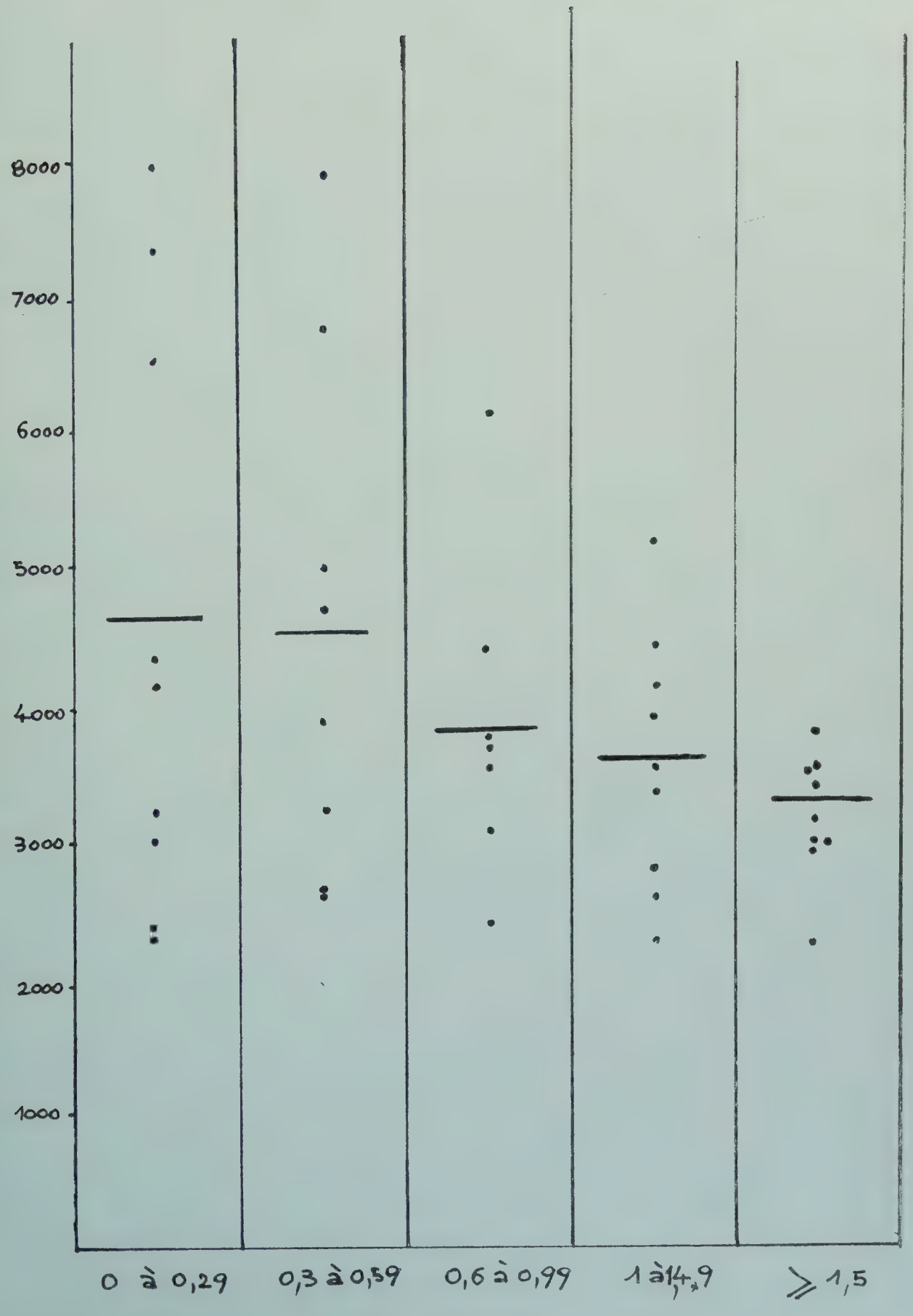
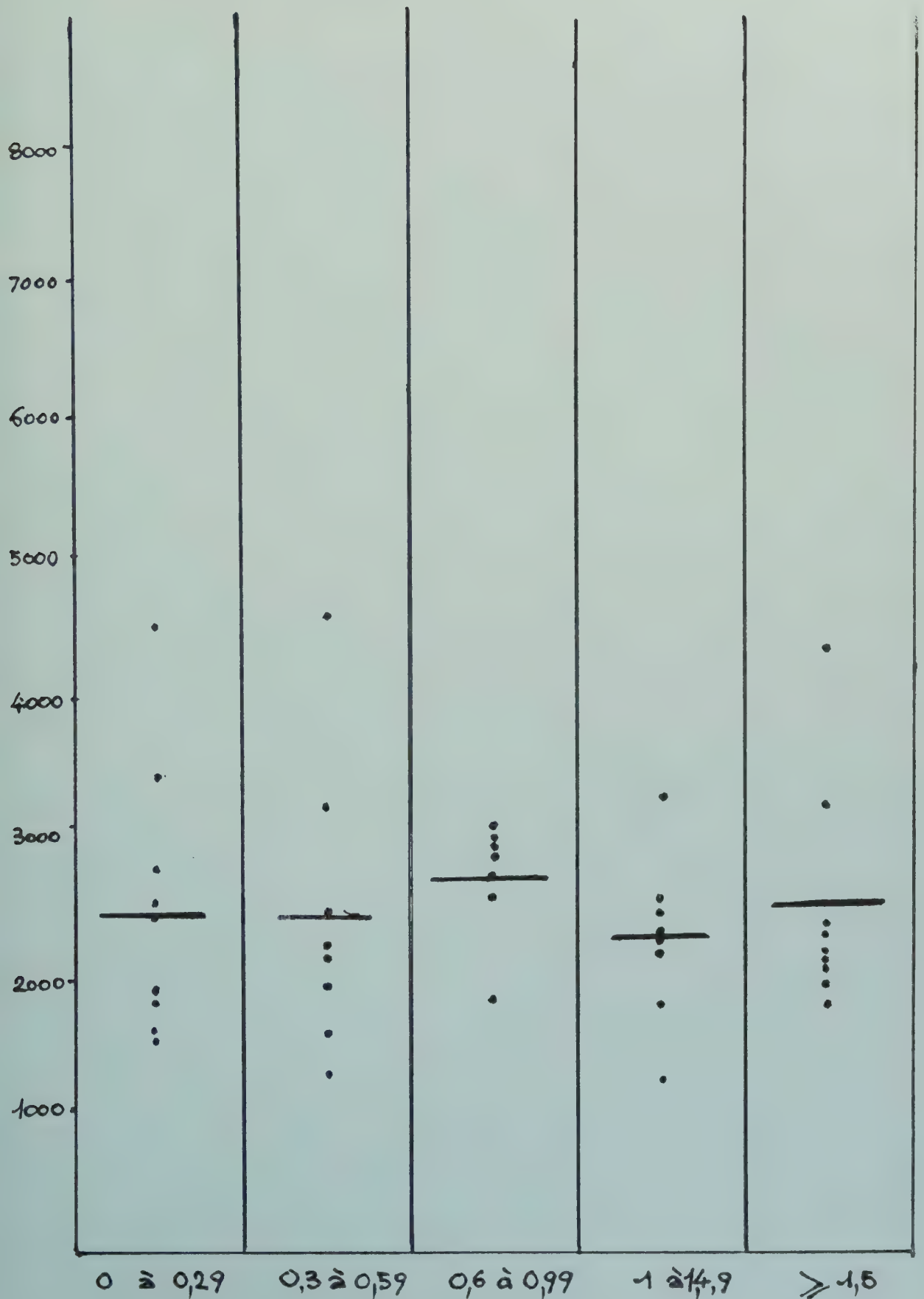


Diagramme n° 4

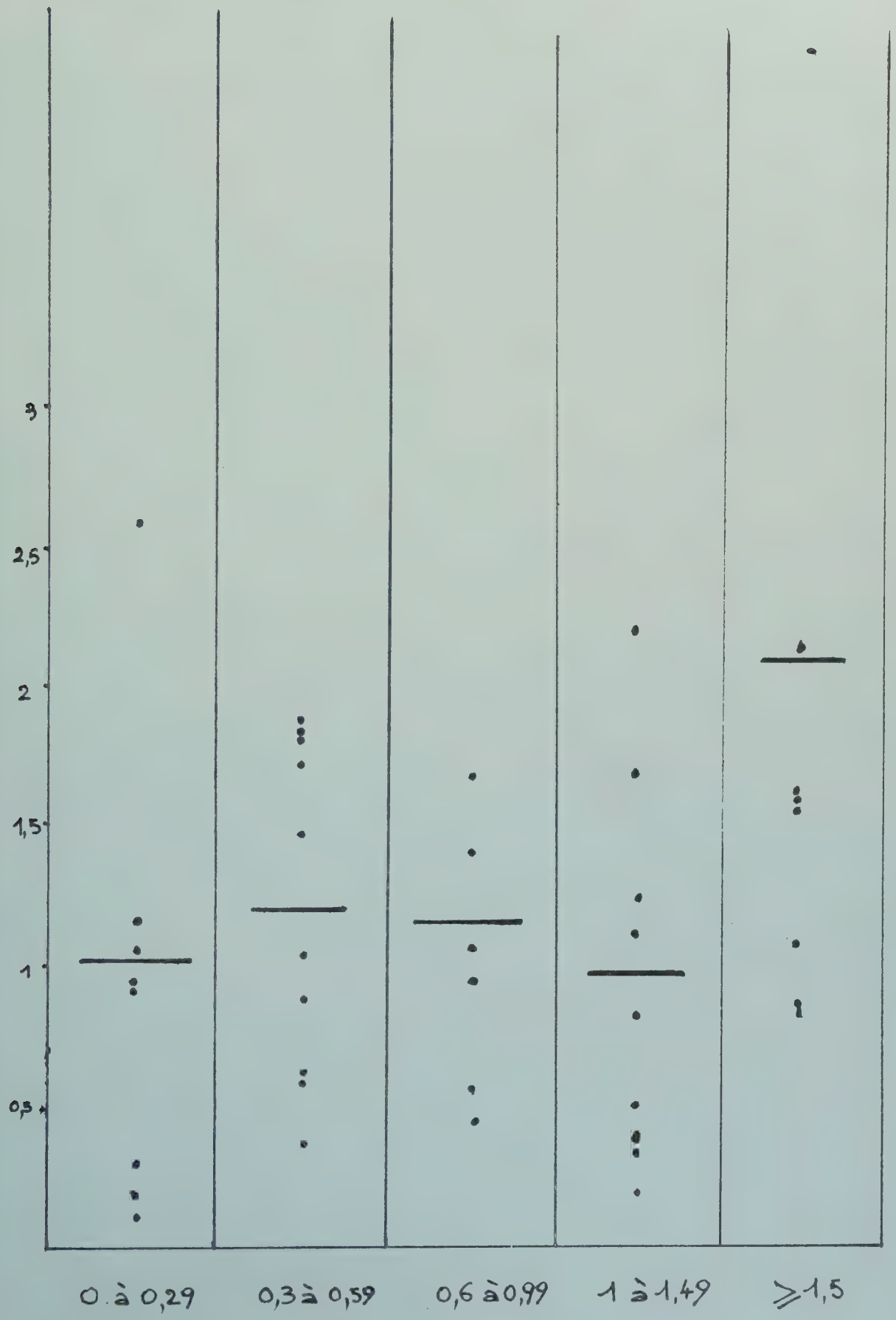
Lymphocytes



IG

Diagramme n° 5

IgA salivaires / IgA Sérique (40 cas)



P.I.	IgA salive	Protéines salivaires totales	IgA salives protéines totales	IgA sérum	IgG sérum	IgM sérum	P.N.N.	Lymphocytes
	en mg / 100 ml		X 10^3	en mg / 100 ml			nb/mm3	nb/mm3
0 - 0,79 (9 cas)	1,61	178	0,92	226	1120	127	3302	2291
0,8-1,79 (13cas)	2,74	163	1,92	231	1200	141	4185	2249
1,8-2,79 (16cas)	2,08	197	1,10	224	1150	149	3829	2369
$\geq$ 2,8 (8cas)	3,86	198	2,29	250	1220	107	4065	2659
Normal (10 cas)	1,70		0,72					

INDICE PARODONTAL. VARIATIONS DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SALIVAIRES

PROTEINES SALIVAIRES TOTALES. POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

LYMPHOCYTES CIRCULANTS

P.N.N.= Polynucléaires neutrophiles

TABLEAU N° III

Diagrammes n° 6,7,8,9, 10

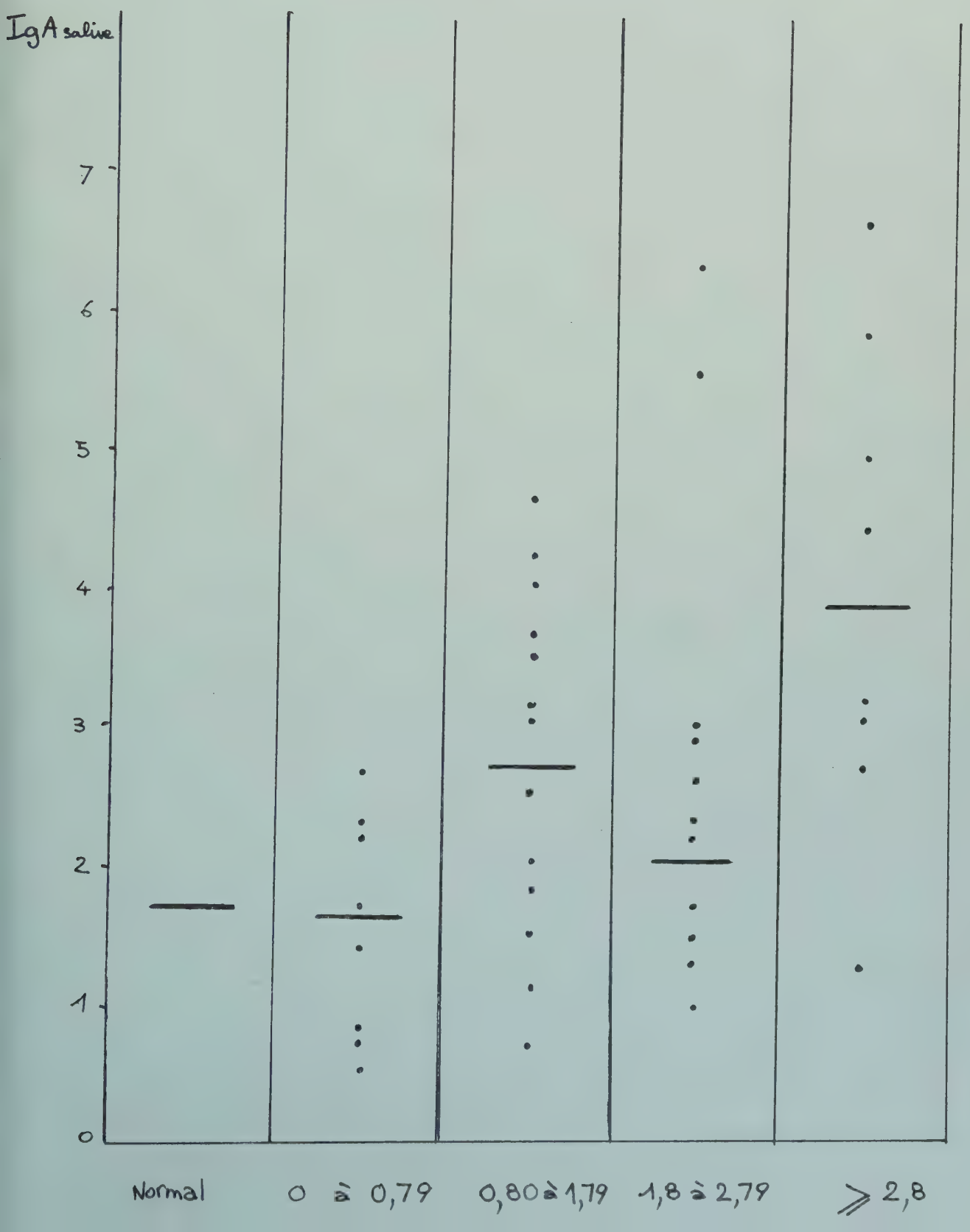
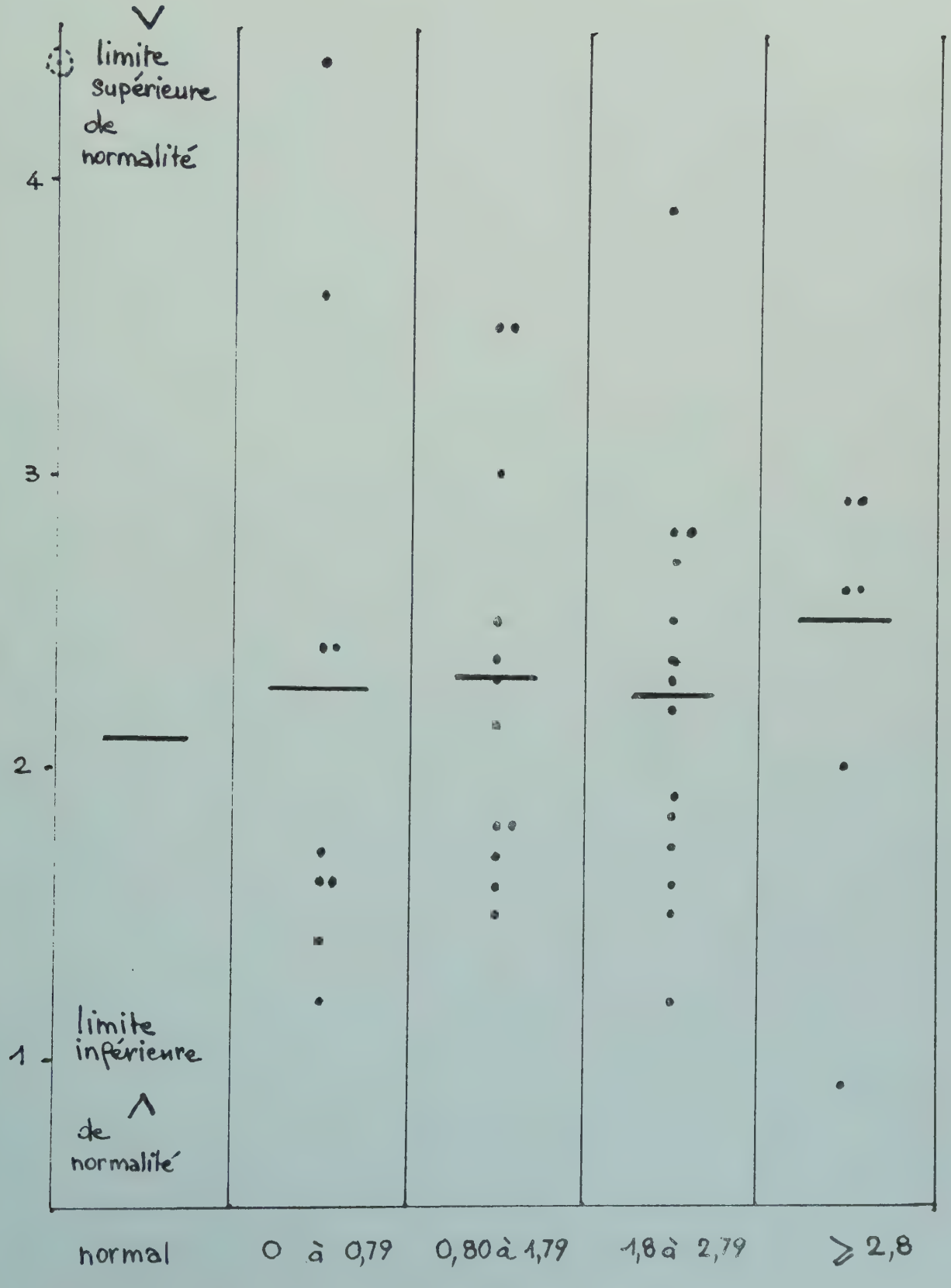
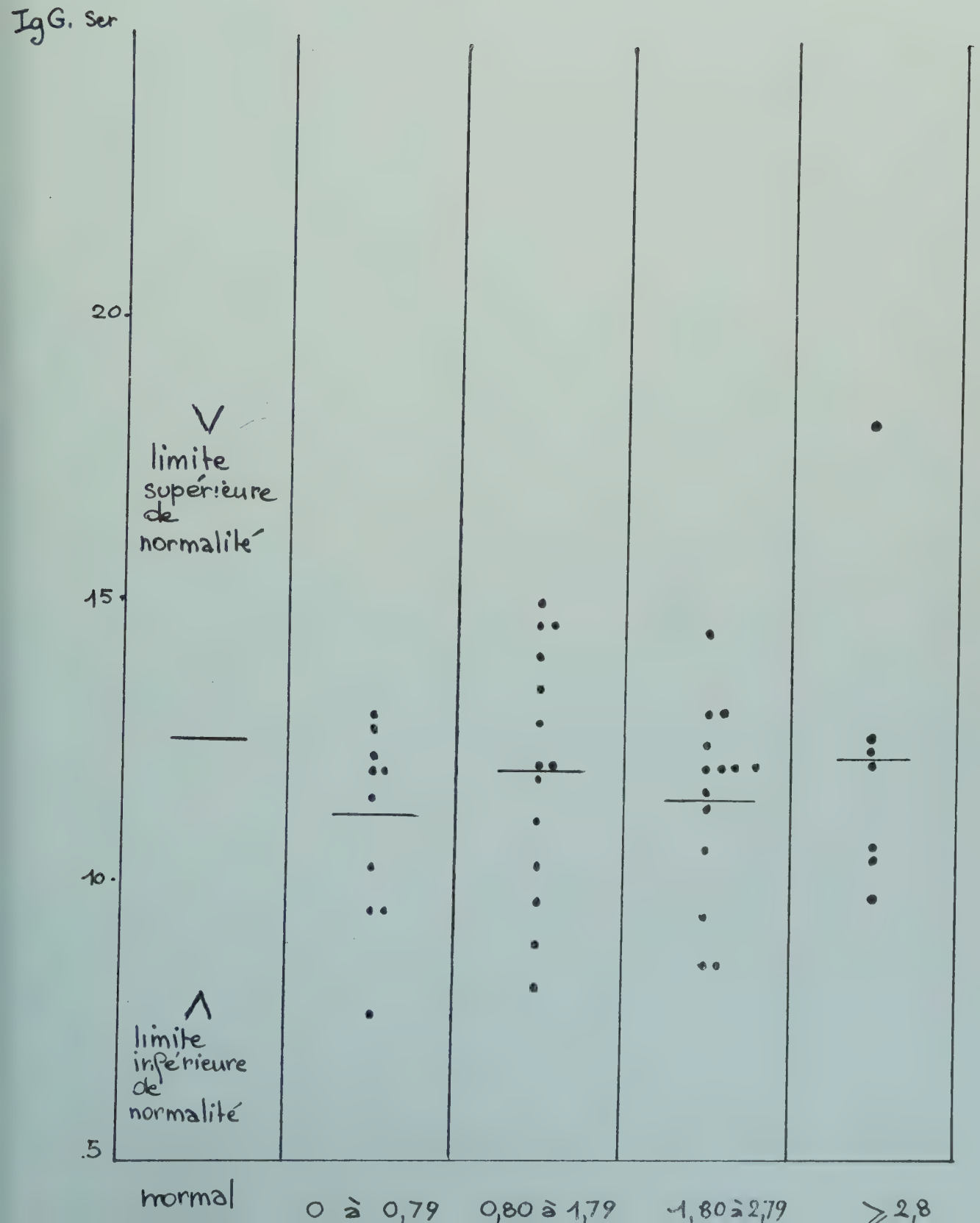

IgA salive
7
6
5
4
3
2
1
0
Normal
0 à 0,79
0,80 à 1,79
1,8 à 2,79
⩾ 2,8

Diagramme n° 7

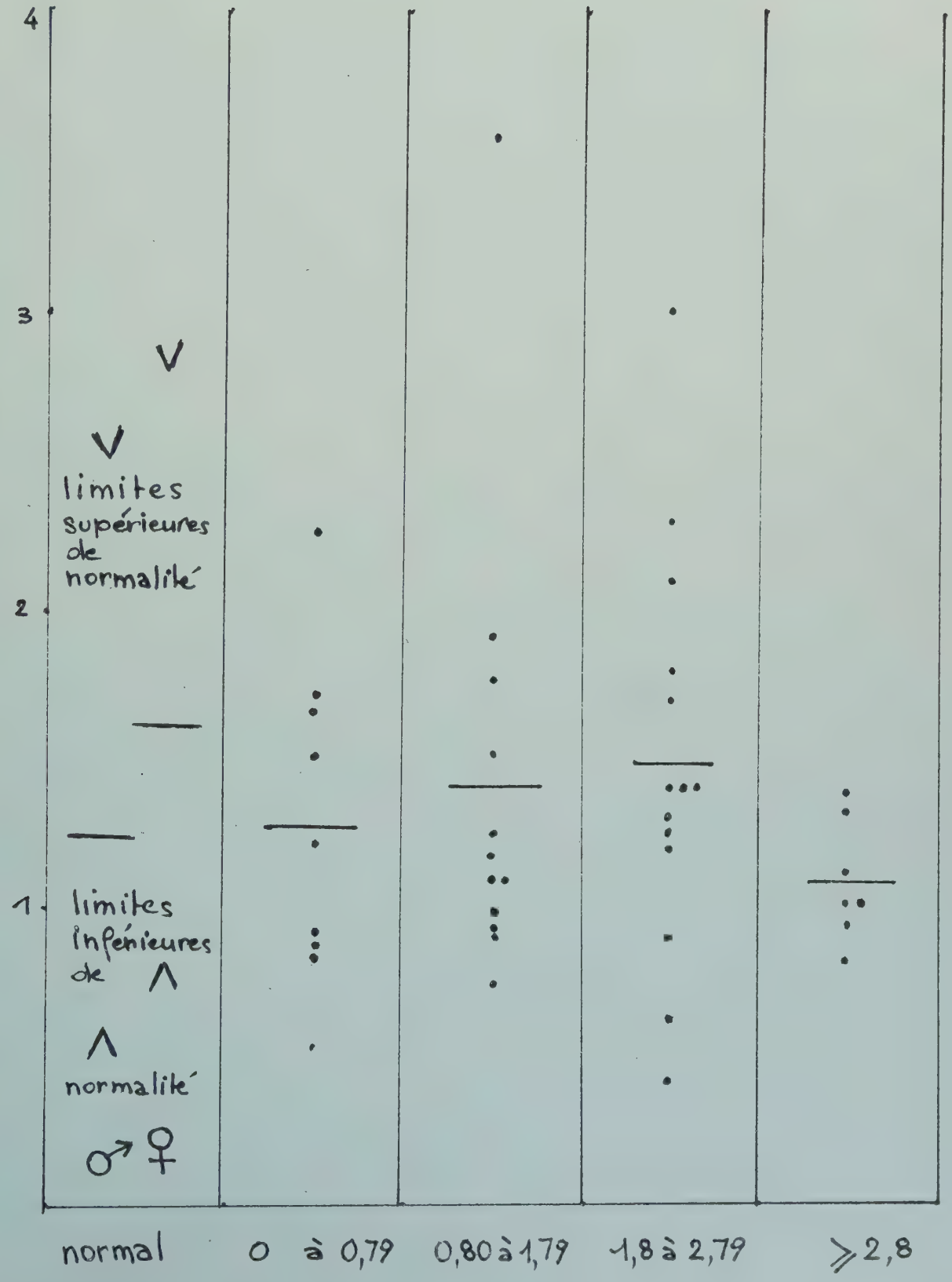
IgA salive / Protéines totales salivaires

IgA sérum


limite supérieure de normalité
4
3
2
1
limite inférieure de normalité
normal
0 à 0,79
0,80 à 1,79
1,8 à 2,79
⩾ 2,8


IgG. Ser
20.
15
10.
.5
limite supérieure de normalité
limite inférieure de normalité
normal
0 à 0,79
0,80 à 1,79
1,80 à 2,79
≥ 2,8
IF

IgM sérum


4
3
2
1
limites supérieures de normalité
limites inférieures de normalité
♂ ♀
normal
0 à 0,79
0,80 à 1,79
1,8 à 2,79
⩾ 2,8
IP

	Moyennes des mesures	Evolutif précoce	Evolutif tardif	Peu Evolutif précoce	Peu Evolutif tardif
IgG sérum	1161	1105	1187	1167	1209
IgM sérum	132	129	113	164	120
IgA sérum	235	229	257	209	260
IgA salive	2,54	3,18	3,03	1,85	2,97
Protéines totales	185	196	123	199	192
IgA salive/ IgA sérum X 10^2	1,247	1,73	1,18	0,995	1,28
IgA salive/ portéine totale x 10^2	1,595	1,78	2,78	1,003	1,78

Variations des taux d'immunoglobulines (en mg/100 ml)
selon les différents groupes cliniques (évolutivité, précocité).

Tableau n° IV

	PARODONTOSES (19 cas) (FORMES ATROPHIQUES AVEC INFLAMMATION FAIBLE OU NULLE.)	PARODONTITES SIMPLES (16 cas) (FORMES INFLAMMATOIRES, AVEC ALVEOLYSE FAIBLE ET POCHES GINGIVO-DENTAIRES	PARODONTITES COMPLEXES (6 cas) (FORMES INFLAMMATOIRES SEVERES, AVEC ALVEOLYSE MARQUEE ET POCHES GINGIVO-ALVEOLO-DENTAIRES INTRAOSSEUSES)
Protéines totales salive (MG/100ml)	173	204	209
IgA salive (mg/100ml)	2,19	2,73	3,42
IgA sérum (mg/100ml)	222	220	292
IgG sérum (mg/100ml)	1181	1156	1106
IgM sérum (mg/100ml)	124	167	106
IgA salive/protéines salivaires	$1,24X10^2$	$1,23X10^2$	$1,63X10^2$

TAUX MOYEN DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SALIVAIRES
SELON LES FORMES DE LA MALADIE (ETAT INFLAMMATOIRE).

TABLEAU N° V

Valeur moyenne des immunoglobulines sériques et salivaires (en MG/100 ML) *
chez les adultes en bonne santé
et chez les malades atteints de parodontopathies. Variations suivant le sexe.

	Valeur moyenne adultes en bonne santé *	Ecart-type	Variation normale	Valeur moyenne malades	Ecart-type	Moyenne femmes (23 cas)	Moyenne hommes (24 cas)
I g G sérum	1 250	280	800-1 800	1 161 (47 CAS)	209	1 166	1 156
I g A sérum	210	82	90-450	235 (47 cas)	64	239	232
I g M sérum	♂ 125 ♀ 160	53 62	60-250 70-280	132 (47 cas)	51	157	110
I g A salive	(1,70 (10 cas)			2,54 (48 cas)	1,90	2,53	2,54
I g G salive				1,85 (10 cas)	0,16		

* d'après SCHWICK et coll.

TABLEAU N° VI

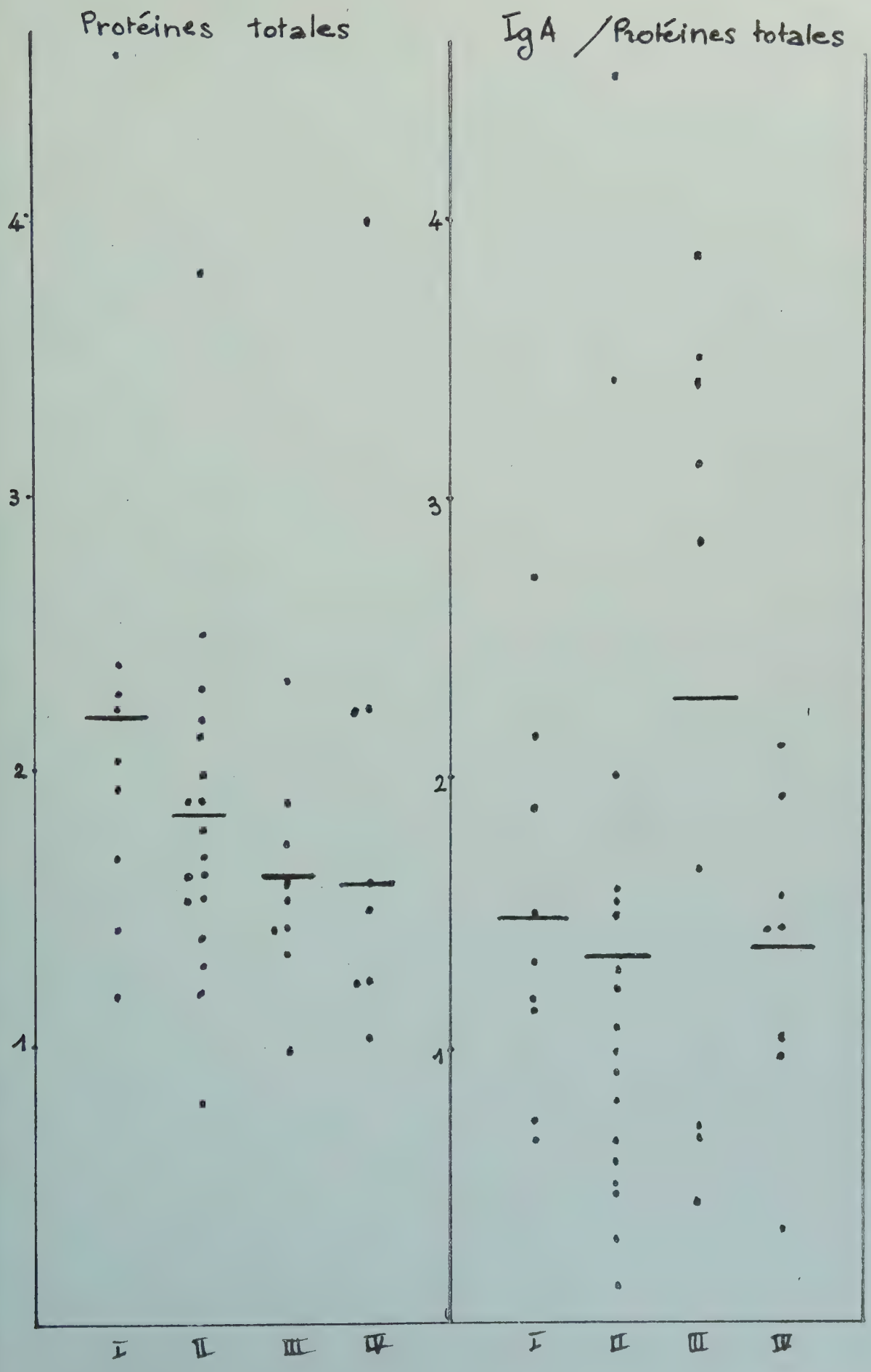
AGE	IgA salive	Protéines totales	IgA protéines SAL totales	IgA sérum	IgG sérum	IgM sérum
	en mg / 100 ml		x 10^2	en mg / 100 ml		
I jusqu'à 35 ans (9 cas)	3;09	221	1,46	172	1113	174
II de 35 à 45 ans (18 cas)	2,12	185	1,31	229	1141	131
III de 45 à 55ans (9 cas)	3,00	160	2,25	256	1277	120
IV plus de 55ans (7 cas)	2,09	159	1,34	271	1112	106

VARIATIONS AVEC L'AGE DU TAUX DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SALIVAIRES

ET DES PROTEINES SALIVAIRES TOTALES

TABLEAU N° VII
Diagrammes n° 11,12,13

Diagramme n° 11



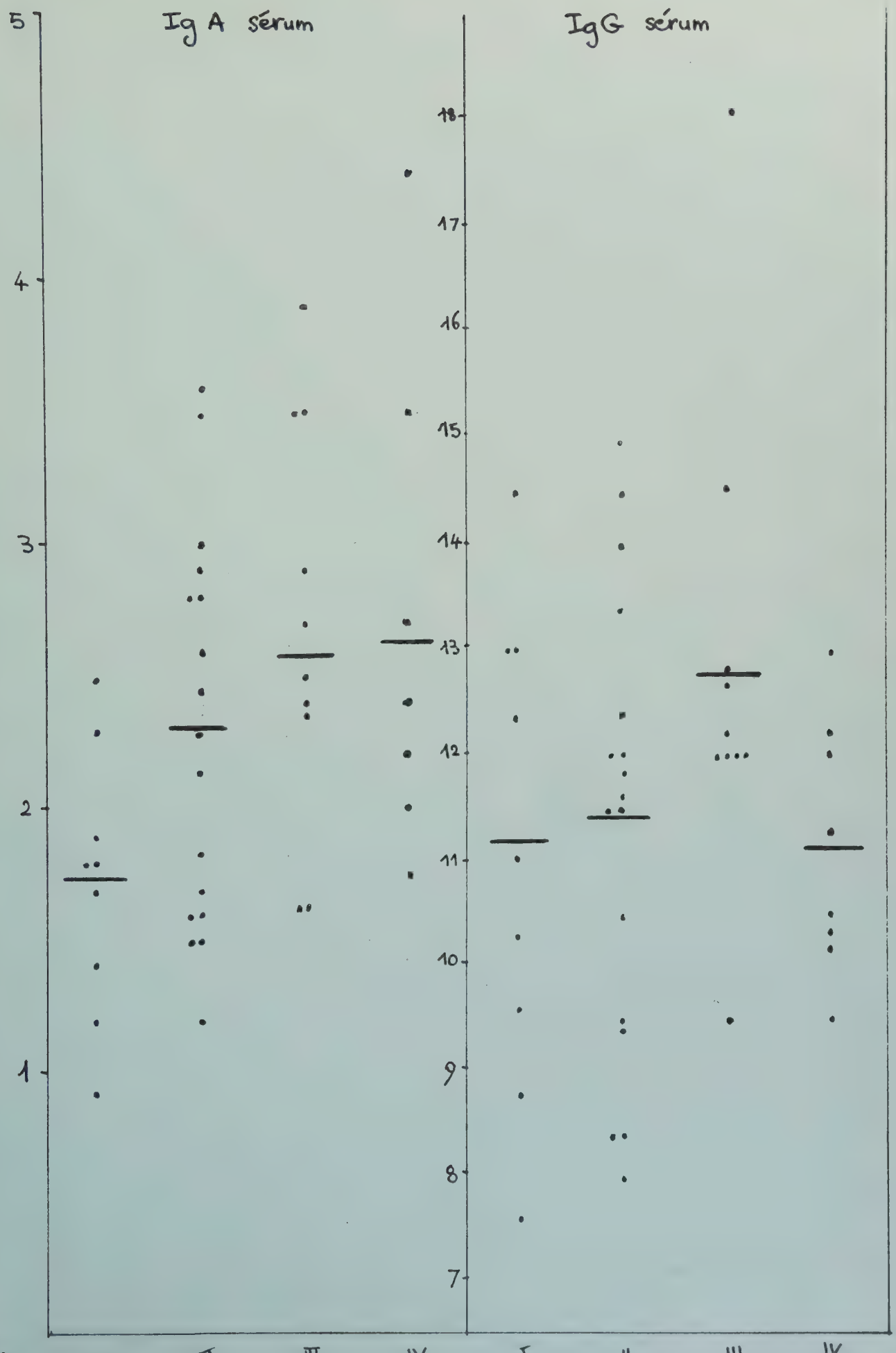
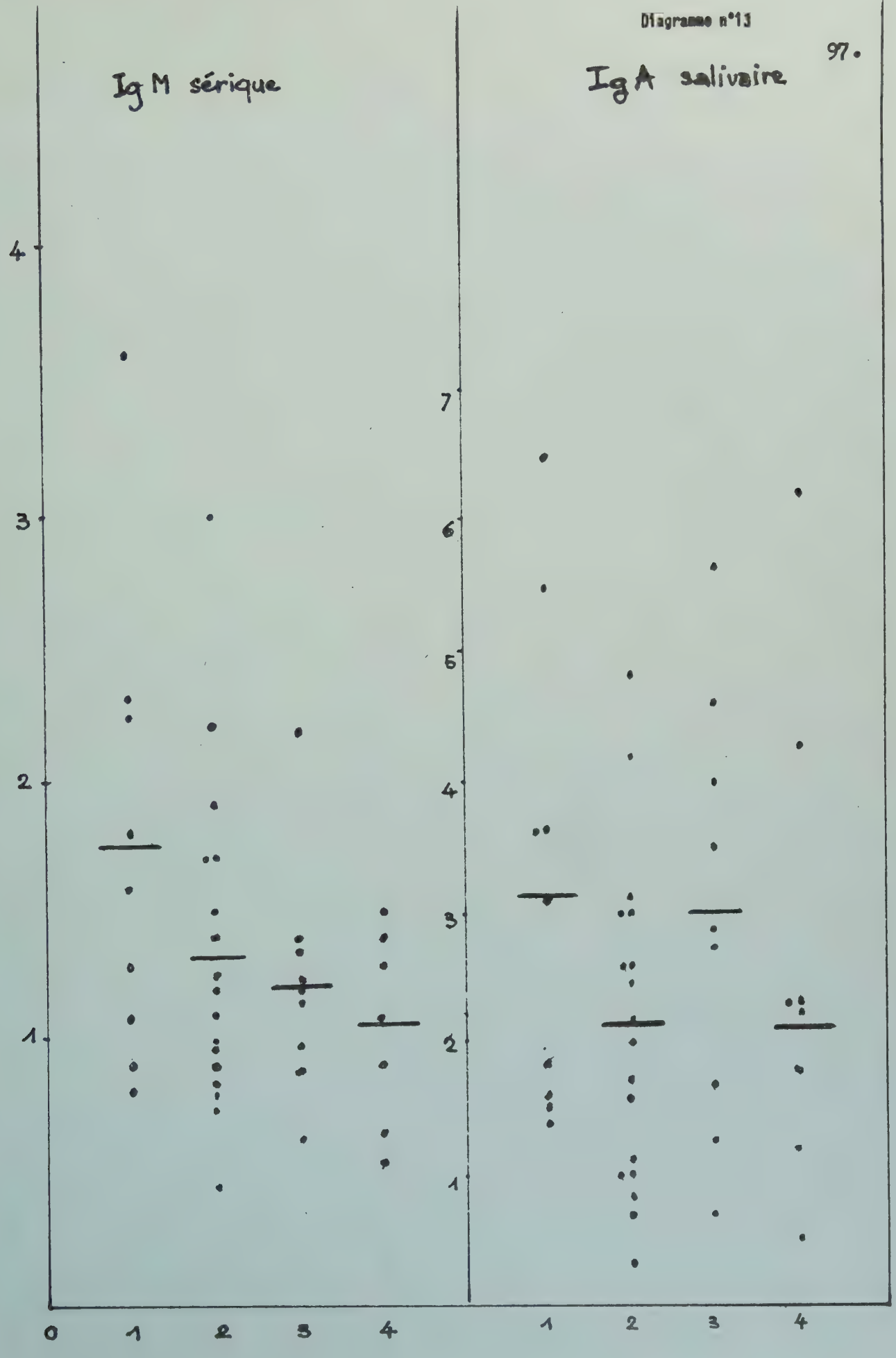

Ig A sérum
IgG sérum
5
4
3
2
1
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
Age
I
II
III
IV
I
II
III
IV

Diagramme n°13



ge

USAGE DU TABAC	IgA salive	Protéines totales salivaires	IgA salive/ protéines totales	Ig A sérum	IgG sérum	IgM sérum
	en mg / 100 ml					
non fumeurs (22cas)	2,32	169	1,70	240	1198	133
fumeurs (21 cas)	2,74	203	1,43	226	1116	133

USAGE DU TABAC. TAUX DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES ET SALIVAIRES. PROTEINES SALIVAIRES TOTALES.

»«

TABLEAU N° VIII

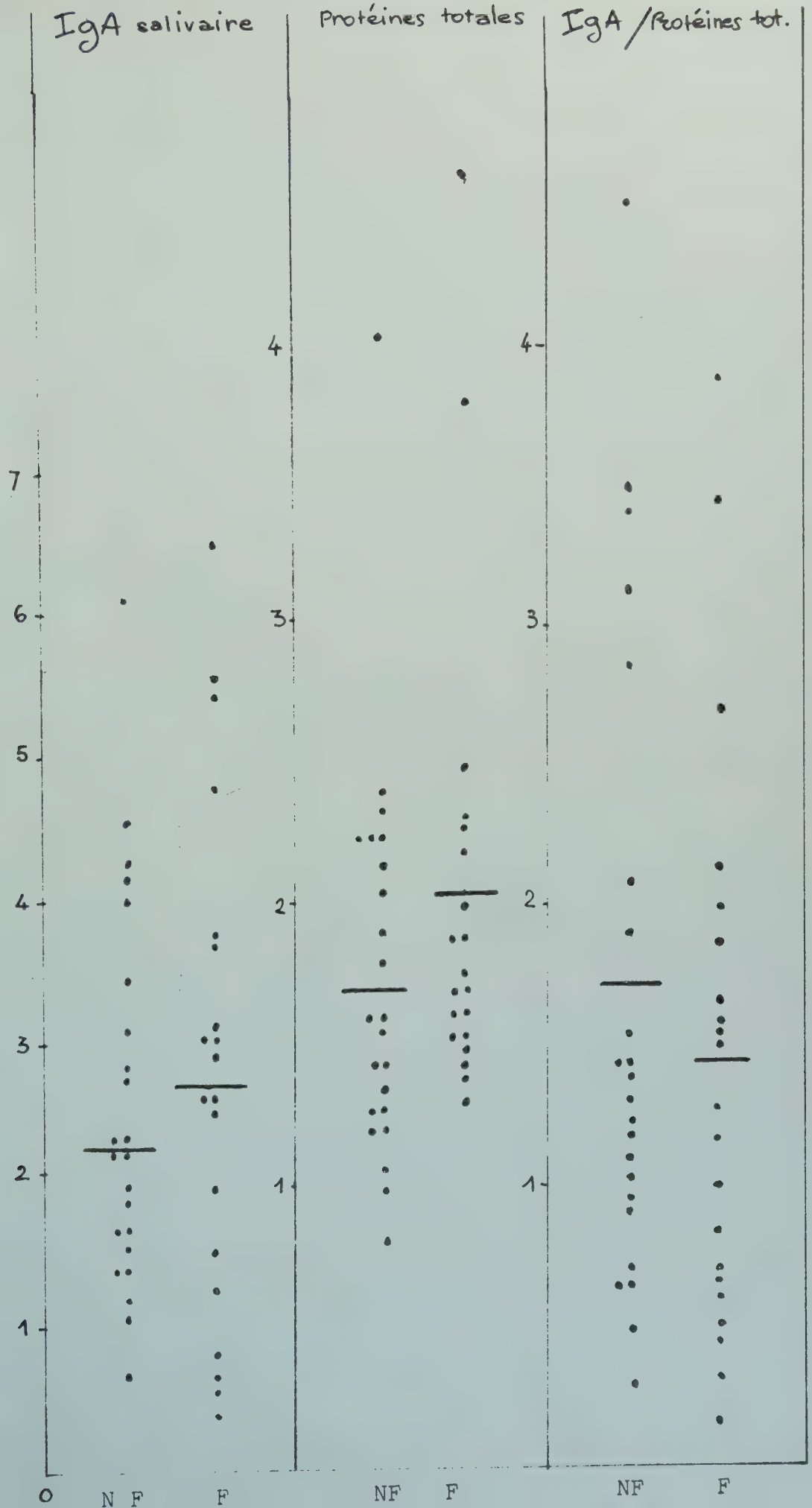
Diagramme n° 14

VARIATIONS DU RAPPORT IgA SALIVAIRE /PROTEINES TOTALES SALIVAIRES EN FONCTION DE L'INDICE DE MOBILITE.

M.I.	IgA salive / protéines totales
0 - 0.3 (17 cas)	1,26
0,3 - 0,8 (12 cas)	1,78
plus de 0,8 (14cas)	1,68

TABLEAU N° IX

USAGE DU TABAC

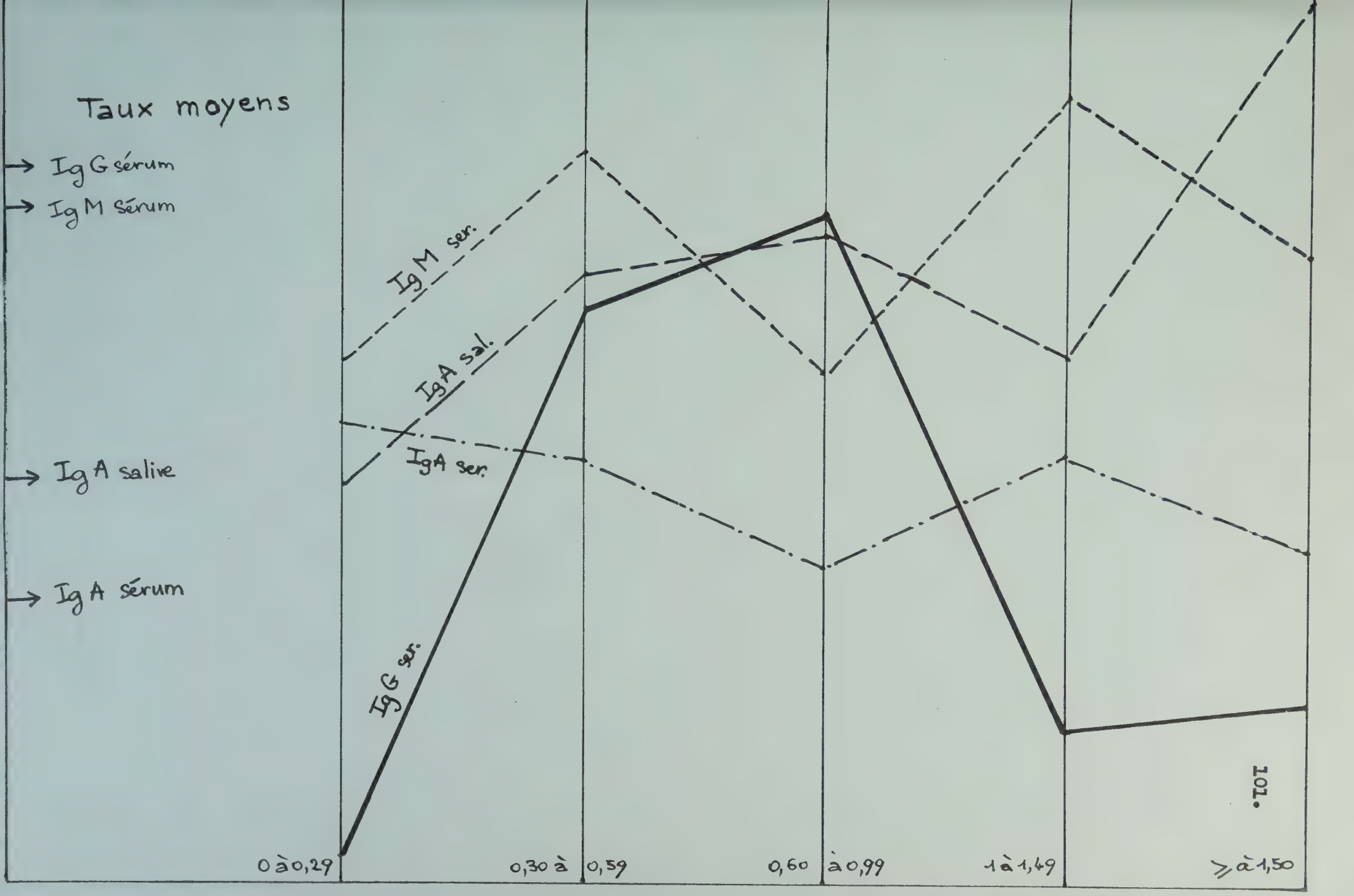


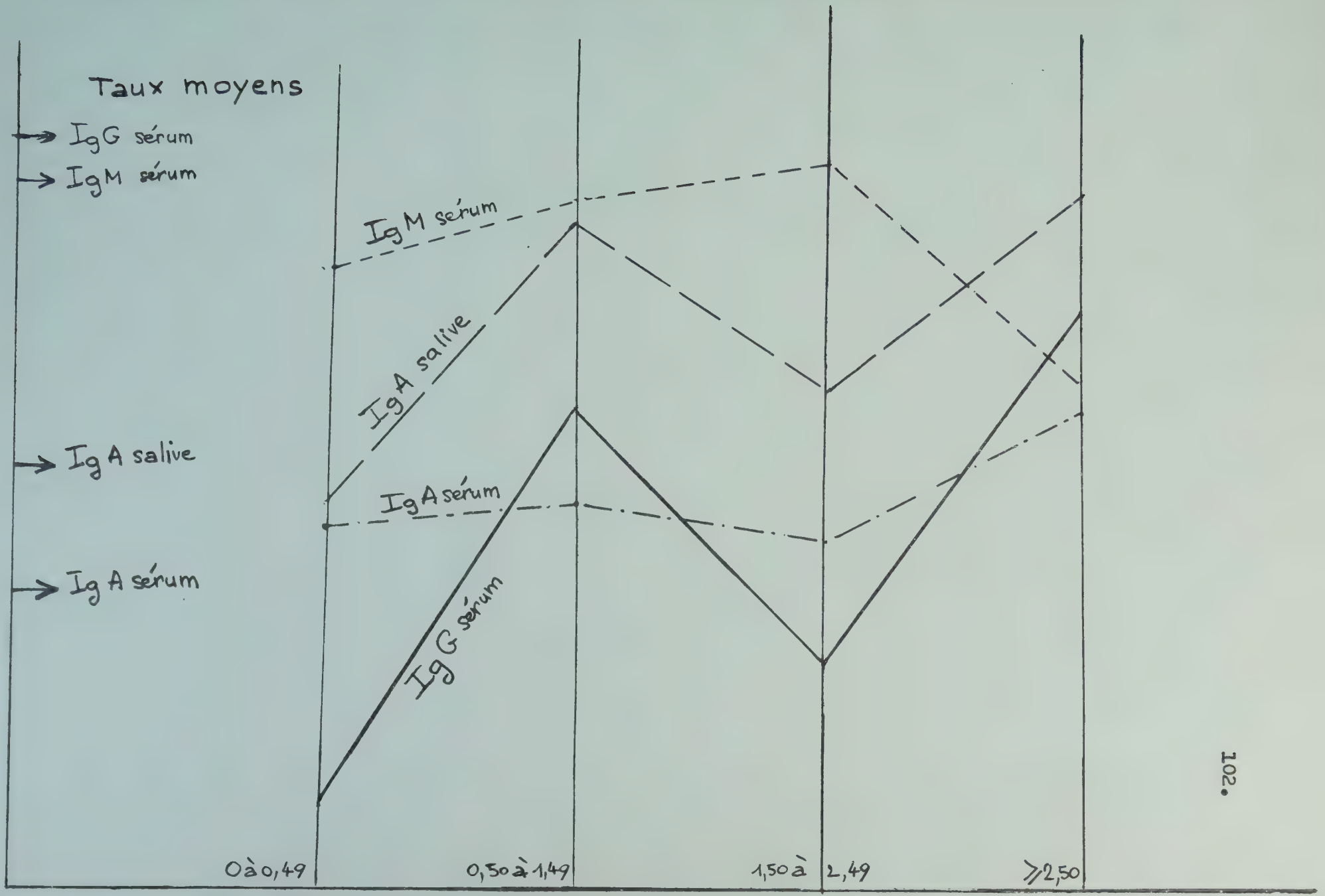
Malades n°	IgA sérum	IgG sérum	IgA salive	IgG salive	IgA salive /IgA sérum (x 10^2)	IgG salive /IgG sérum (x 10^2)
	en mG/100 ml					
1	96	960	6,5	1,7	7,07	1,77
2	250	1300	5,5	2,0	2,20	1,54
3	170	1150	0,3	1,7	0,18	1,48
4	440	1220	0,5	2,4	0,11	1,97
5	160	1200	0,7	1,6	0,44	1,33
6	270	1030	4,3	1,9	1,59	1,84
7	215	800	2,0	1,7	0,93	2,12
8	120	1030	1,4	1,8	1,17	1,75
9	160	1400	1,7	1,7	1,88	1,21
10	350	1450	0,7	2,0	0,23	1,38

Variations des rapports IgA salive/IgA sérum

IgG salive/IgG sérum chez un groupe de 10 malades (pris au hasard).

TABLEAU N° X


Taux moyens
→ Ig G sérum
→ Ig M sérum
→ Ig A salive
→ Ig A sérum
IgM ser.
IgA sal.
IgA ser.
IgG ser.
101.
0 à 0,29
0,30 à 0,59
0,60 à 0,99
1 à 1,49
⩾ à 1,50
Indice gingival


Taux moyens
IgG sérum
IgM sérum
IgA salive
IgA sérum
IgM sérum
IgA salive
IgA sérum
IgG sérum
0 à 0,49
0,50 à 1,49
1,50 à 2,49
⩾2,50
Indice parodontal

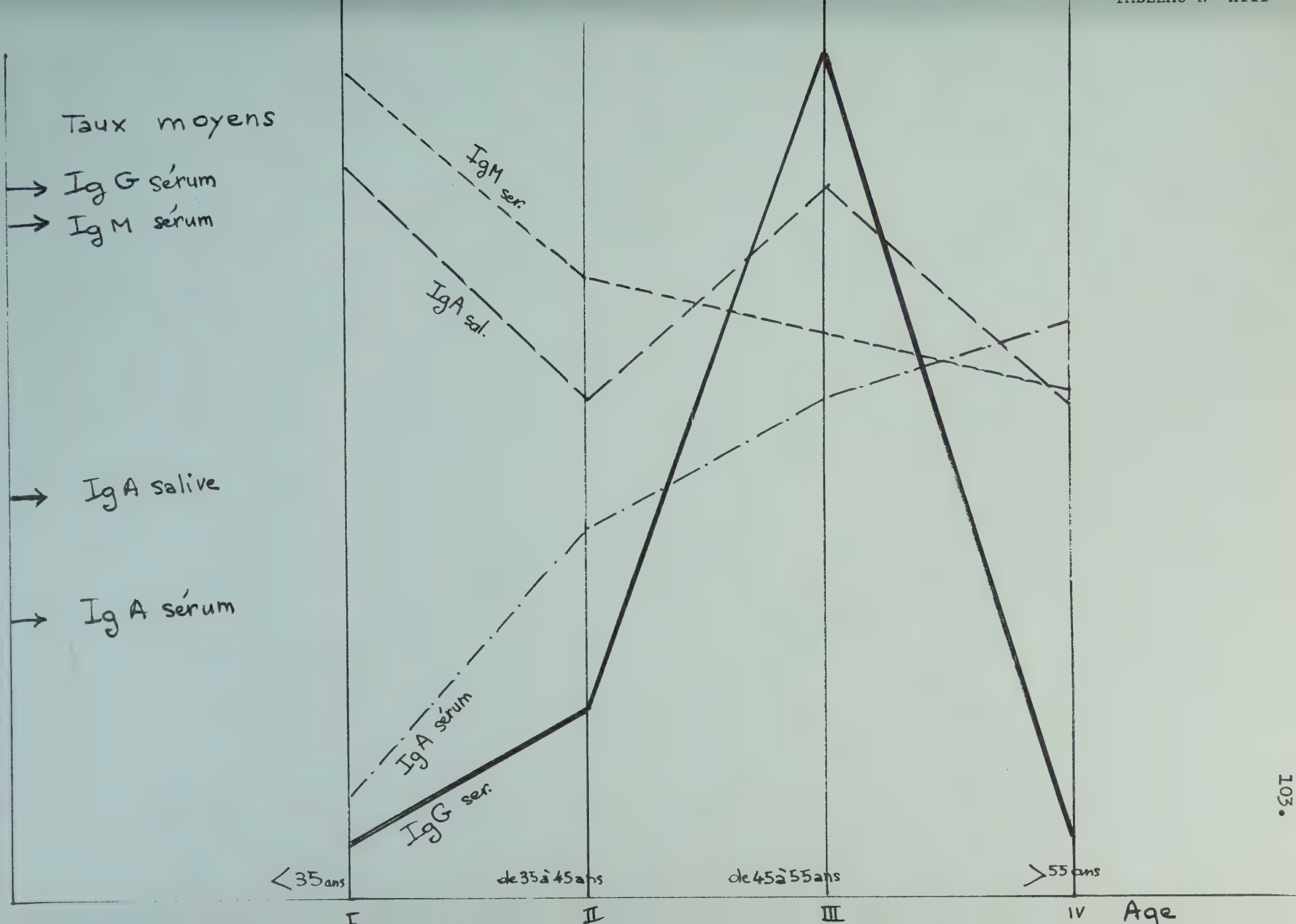

Taux moyens
→ Ig G sérum
→ Ig M sérum
→ Ig A salive
→ Ig A sérum
IgM ser.
IgA sal.
IgA sérum
IgG ser.
< 35 ans
de 35 à 45 ans
de 45 à 55 ans
> 55 ans
I
II
III
IV
Age

DIAGRAMME 15

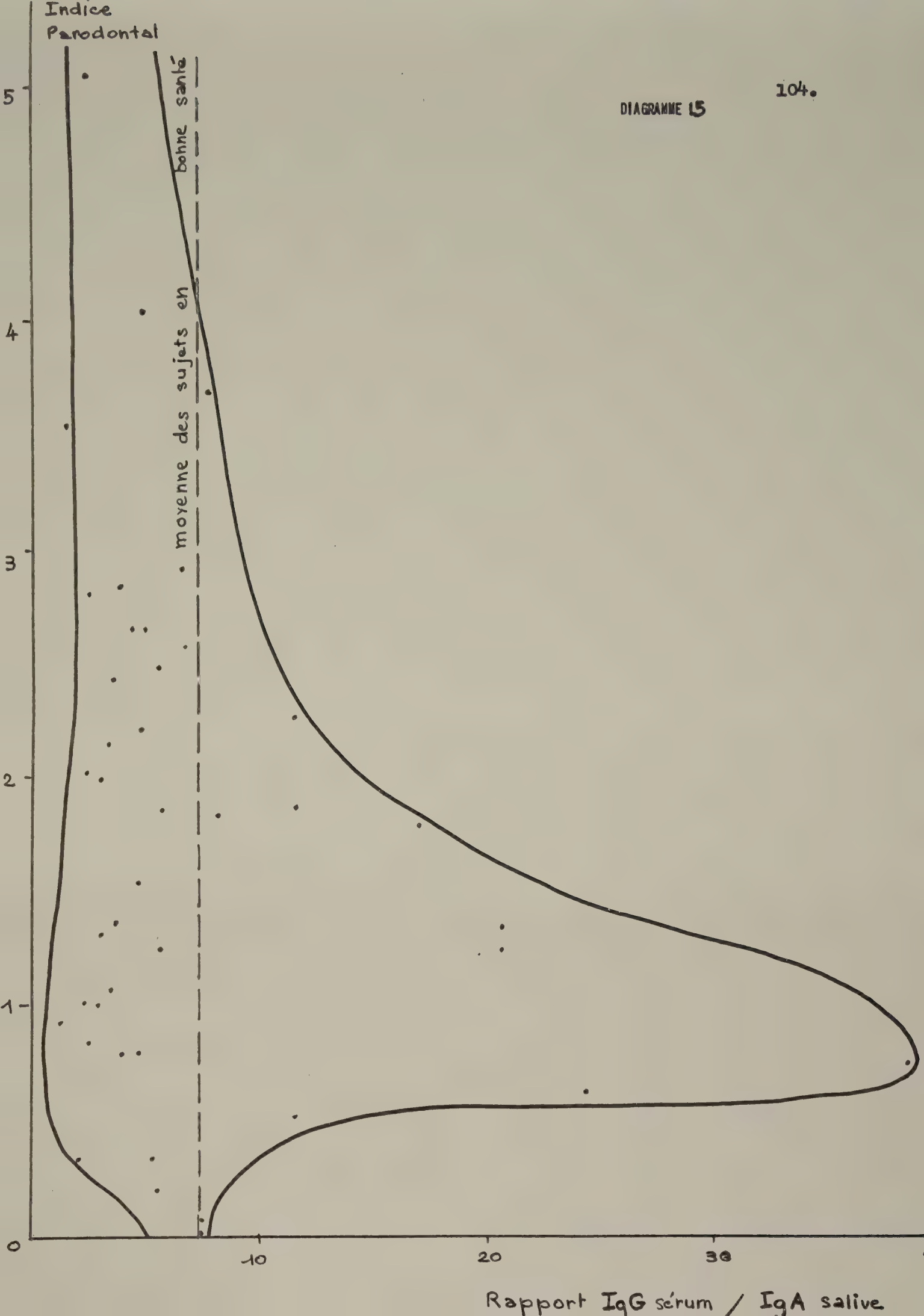
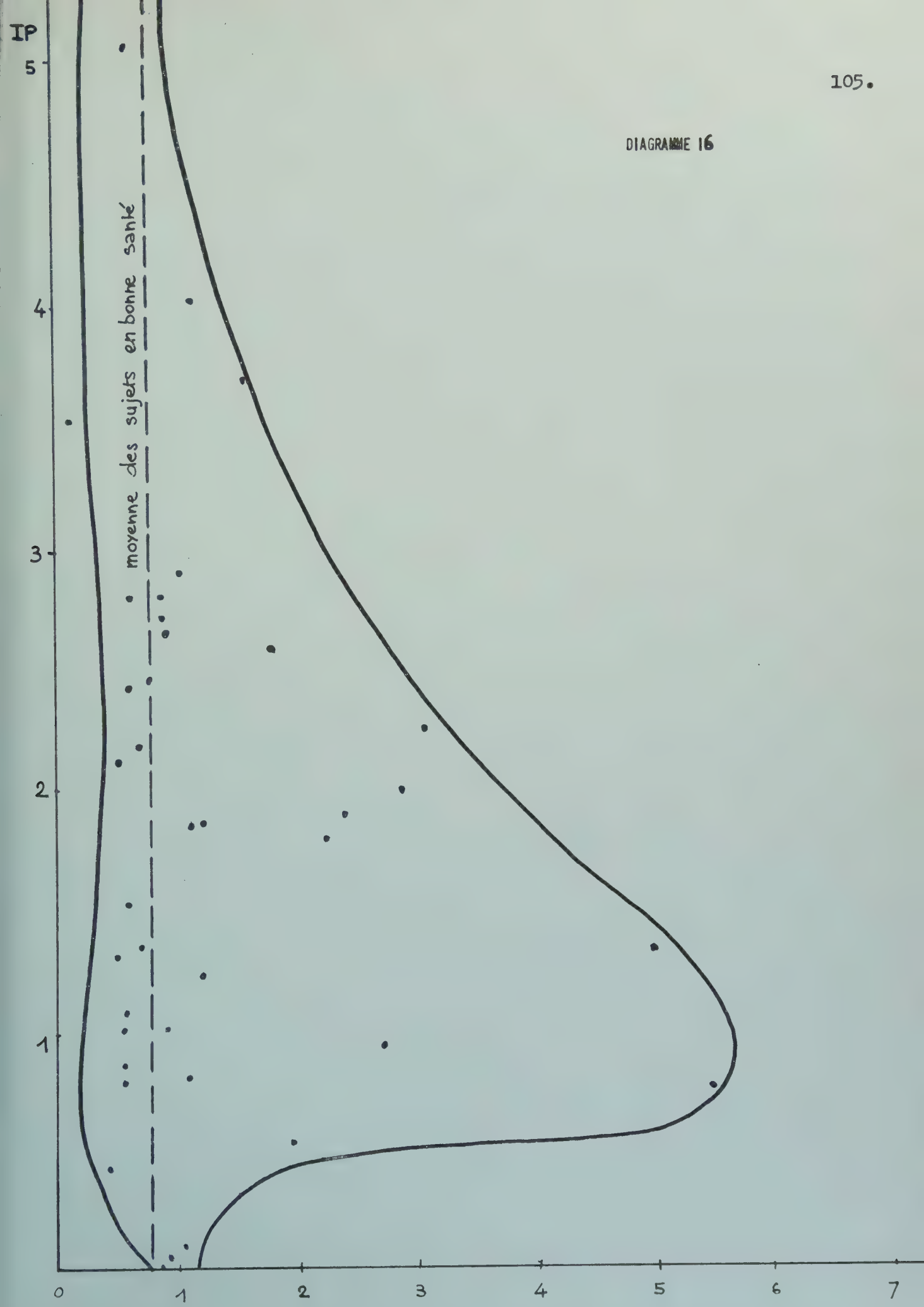


DIAGRAMME 16



DISCUSSION

Les parodontopathies peuvent-elles être la conséquence de carences immunitaires ?

Sur les 48 sujets étudiés, il n'existe aucun dosage des immunoglobulines sériques qui donne un résultat situé hors des limites de normalité admises en clinique courante. En l'absence de carences immunitaires caractérisées, des déficiences limitées pourraient jouer un rôle dans l'apparition de la maladie.

L'étude des tableaux établis selon les indices gingivaux et parodontaux, nous montre pour les premiers stades de la maladie une diminution isolée significative du taux des IgG sériques. Ce fait, déjà signalé (LEHNER, 1969) pour les gingivites ulcéreuses, ne constitue pas la preuve de l'existence d'une déficience en IgG sérique existant avant la maladie. Nous ne savons rien de l'état préclinique de la maladie et la recherche d'un modèle expérimental valable n'en est qu'à ses débuts. La diminution du taux d' IgG sérique peut également s'expliquer par le rôle immunodépresseur des endotoxines (FRANZL et McMASTER 1968 a et b). Une hygiène buccale insuffisante provoquerait une croissance importante des bactéries Gram-négatives, productrices d'endotoxines. Le passage de celles-ci dans la circulation induirait une hypogammaglobulinémie prédisposante. Il resterait à résoudre la question suivante : pourquoi les endotoxines constamment présentes dans la cavité buccale franchiraient elles la barrière qui les sépare de la circulation générale ?

La dissociation des immunoglobulines aux premiers stades de la maladie, avec diminution du taux des IgG sériques et accroissement des IgM sériques, a permis d'évoquer plusieurs hypothèses étiologiques :

- bactéries Gram Négatives
- virus

- protozoaires.

Lors des affections dues à ces 3 types d'antigènes, la même dissociation est constatée. La présence de chacun de ces types d'antigène dans la bouche et dans le tractatus gastro-intestinal est constante. On ne peut donc tirer aucune conclusion de ces faits.

L'interprétation de nos résultats ne peut s'effectuer qu'en les situant dans le cadre des connaissances actuelles sur la dynamique de la réaction immunitaire. L'exposé qu'en a fait J. BELLANTI dans son livre "Immunology" (1971) nous a apporté une aide précieuse.

1. La phylogénèse de la réaction immunitaire se développe selon le schéma suivant :
- la défense de l'hôte est assurée chez les invertébrés par les mécanismes de l'immunité non-spécifique (inflammation, phagocytose).
- chez les vertébrés, les mécanismes spécifiques entrent à leur tour en jeu, renforçant les précédents. Des anticorps de type IgM apparaissent à partir des poissons inférieurs (lamproie) les IgG à partir des batraciens, des tortues, les IgA de type sérique et sécrétoire chez les mammifères. Les IgD et les IgE n'ont été détectées que chez l'homme et les primates.

Des processus biologiques d'amplification des mécanismes précédents se développent parallèlement. Ce sont le système du complément, la coagulation, les kinines.

2. L'ontogénèse de la réaction immunitaire se fait selon un schéma très voisin. Un foetus, soumis à une aggression qui n'est pas arrêtée par la barrière placentaire (la toxoplasmose par exemple), développe, en premier lieu des anticorps IgM.

Le taux adulte est atteint chez l'homme à un an pour les IgM, à 6 ans pour les IgG, vers 10 ans pour les IgA.

L'étude du Tableau XIII de notre travail (variations des immunoglobulines sériques et salivaires selon l'âge) montre que le taux maximum d' IgM est atteint avant 35 ans, le taux maximum d'IgG de 45 à 55 ans, le taux maximum d'IgA au-dessus de 55 ans.

L'ordre de prédominance des immunoglobulines sériques recouvre pour nos malades les données de la phylogénèse et de l'ontogénèse.

3. La réaction immunitaire primaire qui est induite par l'exposition à un antigène, présente des caractéristiques analogues :

- après une première stimulation par une dose optimale d'antigène on constate, après la période de latence, l'apparition d'une réponse de type IgM rapidement suivie d'une réponse IgG plus importante. A l'accroissement du taux des IgG correspond toujours une diminution du taux des IgM.

- après une seconde introduction du même stimulus antigénique, on constate une période de latence raccourcie, une réponse IgM moins importante très vite remplacée par une réponse IgG augmentée (réponse anamnestique).

- après des stimuli répétés, la réponse IgM continue à décroître et, la prolifération des cellules immunocompétentes se poursuivant, il y a possibilité d'apparition des IgA, IgD et IgE, accompagnant et succédant à la réponse IgG.

- lorsque l'antigène est initialement présenté à concentration sub-optimale, seule survient la réponse IgM. Après réintroduction du même antigène, la réponse IgM se produit de nouveau mais sans être amplifiée.

- Lors de l'induction d'une réponse IgM, par un stimulus antigénique à concentration sub-optimale, il est possible de faire

disparaître cette réponse par une injection passive d'anticorps IgG. Cette expérience peut être interprétée comme la preuve de l'existence d'un effet de feedback de l'IgG sur l'IgM. L'usage d'agents immunodépresseurs provoque le même type d'inhibition de la réponse IgG. Le mécanisme de régulation qui provoque le passage d'une réponse IgM à une réponse IgG est très facilement affecté par une injection passive d'IgG ou par les agents immunodépresseurs.

- une très forte dose d'antigène induit paradoxalement une réponse immunitaire atténuée ou nulle (tolérance immunitaire).

Nous retrouvons dans nos résultats les variations opposées des IgM et IgG (Tableaux XI, XII et XIII), à l'exception des périodes de début de l'inflammation et d'installation de la maladie. Ces périodes, qui se confondent en grande partie, sont le moment de l'installation de tous les processus de l'immunité spécifique. La diminution parallèle des taux d'IgM et d'IgG pour les tranches d'âge les plus élevées constitue une nouvelle preuve de la dégradation tardive de l'état fonctionnel du système immunitaire. Le taux maximum des IgA sériques pour le groupe IV (plus de 55 ans) nous montre que cette dégradation atteint en dernier les IgA. Il est, en effet, probable que si nous avions effectué des mesures sur un nombre plus grand de sujets âgés, nous aurions constaté la même diminution que pour les autres immunoglobulines.

L'examen des variations dues à l'aggravation de l'inflammation (Tableau XI) nous montre la présence d'un taux maximum de l'IgG pour les stades moyens (indices de 0,60 à 1), avec effet de feedback sur l'IgM. Lorsque l'inflammation s'aggrave, une chute importante du taux de l'IgG survient, d'abord compensée par un accroissement de l'IgM et de l'IgA. Au stade de l'inflammation la plus aiguë (indices supérieurs à 1,50), on constate une diminution générale des anticorps sériques, que vient compenser un accroissement important des IgA sécrétoires.

Cette dépression des facteurs de l'immunité humorale pourrait s'expliquer par l'effet de hautes doses antigéniques. Ces antigènes pourraient être de nature bactérienne Gram-négatives (bactéries vivantes et endotoxines) ou de nature virale ou encore les deux facteurs combinés.

Les résultats, mis en évidence par les indices parodontaux (Tableau nº XII), qui correspondent aux stades de la maladie, sont plus difficiles à interpréter.

L'analyse factorielle des correspondances montre que les phénomènes inflammatoires tels que gingivorragies, douleurs, ou associés tel que le bruxisme, sont liés aux premiers stades de la maladie et qu'ils diminuent avec l'âge, ce que confirme d'ailleurs la clinique.

Le taux diminué des IgG sériques, lors des premiers stades de la maladie (indices de 0 à 0,50) pourrait être le résultat d'une immunodépression affectant le passage de la réponse IgM à la réponse IgG, cette immunodépression étant provoquée par les endotoxines. Lors du stade suivant (de 0,50 à 1,50) l'augmentation de l'inflammation explique l'accroissement des immunoglobulines sériques et salivaires. Le stade suivant (Indice Parodontal de 1,50 à 2,50) est constitué de parodontoses peu évolutives, dont l'indice gingival est souvent situé dans le premier groupe de l'inflammation (de 0 à 0,3) ce que la clinique nous confirme, car il s'agit de malades régulièrement traités. La chute relative des moyennes de l'IgA salivaire et de l'IgG sérique s'explique donc. Le stade ultime de la maladie (indice parodontal supérieur à 2,50), caractérisé par des troubles fonctionnels importants voit se produire de nouveaux processus inflammatoires, différents dans leur nature. Ainsi s'expliquerait un nouvel accroissement des IgG et IgA sériques, et de l'IgA salivaire, la décroissance de l'IgM sérique pouvant être attribué à l'âge moyen élevé de ces malades.

Les immunoglobulines A salivaires montrent, pour tous nos tableaux, des variations totalement différentes de celles de l'IgA sérique, ce qui est conforme à ce que nous savons de l'indépendance qui existe entre les régulations du système immunitaire sécrétoire et celles du système immunitaire humoral. L'augmentation du taux des IgA salivaires est en général observée pour les phases les plus aiguës du processus inflammatoire, pour les stades les plus évolutifs de la maladie. Les IgA salivaires paraissent être sous la dépendance prépondérante de la stimulation antigénique locale. Les immunoglobulines sécrétoires n'induisant pas de réponses anamnestique, leur biosynthèse est indépendante de l'historique de la maladie. Les très grandes variations observées dans les mesures des IgA salivaires ne sont pas dues seulement aux difficultés particulières du dosage. Il semble légitime de les attribuer à une très grande variété et à l'intensité très variable des stimuli antigéniques en action. Il faut enfin signaler que les IgA salivaires, comme toutes les protéines, semblent avoir une synthèse diminuée avec l'âge.

L'étude quantitative des éléments figurés du sang de nos sujets a mis en évidence une diminution régulière et significative du nombre (par mm3) des polynucléaires neutrophiles pour des valeurs croissantes de l'indice gingival, c'est-à-dire lors d'une aggravation du processus inflammatoire. (Tableau nº II) diagramme nº 3).

Cette neutropénie peut s'expliquer par deux mécanismes :
- une insuffisance de production

C'est l'hypothèse la moins probable, nos malades n'étant pas, en général, des consommateurs de pyramidon ou de phénylbutazone.

- un trouble de répartition

La plus grande partie des neutrophiles est marginée au

lieu d'être circulante. Les cellules ne sont pas comptées à la numération mais existent,disponibles. Cette neutropénie mineure est sans conséquences pathologiques générales. Ce trouble de répartition est la conséquence du chimiotactisme des neutrophiles. Deux hypothèses peuvent être évoquées :

1. Un grand nombre de bactéries synthétisent, au cours de leur croissance, un facteur chimiotactique pour les neutrophiles, provoquant leur accumulation précoce sur le site d'une infection localisée, en dehors de tout mécanisme immunologique.

2. L'activation de la séquence du complément par les immuns complexes provoque la libération de 3 facteurs différents qui sont chimiotactiques pour les neutrophiles. Ces facteurs proviennent des fragments C'3, C'5 et du complexe trimoléculaire $\overline{C'5,6,7}$. Ces facteurs induisent un gradient de concentration qui provoque la migration des neutrophiles en direction des immunscomplexes. Durant la réaction d'Artus, cette accumulation ne prend que quelques heures.

Il semble probable qu'au cours de la maladie, ces deux mécanismes se succèdent. Après phagocytose des bactéries et des immunscomplexes, les neutrophiles libèrent de nombreuses substances potentiellement inductrices de lésions tissulaires. Parmi ces substances, se trouvent des enzymes protéolytiques (cathepsines, collagenases, elastases, ...) particulièrement destructrices pour les membranes basales et le tissu conjonctif.

L'accumulation des neutrophiles autour des immunscomplexes produit d'abord un effet favorable : phagocytose et digestion. Surviennent ensuite les lésions tissulaires de la réaction d'Artus, dont les neutrophiles sont les facteur primaire. Plus tard se produit un changement de population cellulaire et les granulocytes cèdent la place aux macrophages sur le site de la lésion. En effet les neutrophiles possèdent un puissant

facteur chimiotactique pour les monocytes.

A la classique réaction d'Artus (hypersensibilité immédiate, type III selon Gell et Coombs) viennent fréquemment se superposer d'autres mécanismes pathogéniques, telle l'hypersensibilité retardée, caractérisée par son délai d'installation et par les cellules impliquées (monocytes).

Une infection bactérienne localisée, une réaction d'hypersensibilité type III peuvent apporter une explication à la diminution constatée du nombre des polynucléaires neutrophiles.

Les endotoxines introduites massivement dans l'organisme provoquent une destruction des neutrophiles accompagnée de fièvre, de coagulation intra-vasculaire et quelquefois de choc. Ce tableau clinique survient pour des doses sub-léthales. Pour cette raison, l'explication de la diminution du nombre des neutrophiles par l'action d'endotoxines nous apparaît comme peu probable.

L'étude du nombre de lymphocytes par mm3 nous montre peu de variations. On note seulement une élévation peu significative de ce nombre pour les valeurs de l'indice gingival de 0,6 à 1 correspondant à la valeur maximum du taux des IgG sériques.

Notre travail n'a pas exploré les phénomènes immunitaires à médiation cellulaire. De nombreux travaux ont montrés qu'il existait un grand parallélisme entre le développement des immunités cellulaires et humorales.

Une exploration de l'immunité à médiation cellulaire au cours des parodontites sévères et modérées au moyen du test de transformation lymphoblastique a mis en évidence des résultats en tout point comparables à ceux que nous avons obtenus pour l'immunité humorale. La réponse est augmentée au cours des

parodontites modérées, comparable à celle des cas normaux pour les parodontites sévères (IVANYL L., LEHNER T., 1970, 1971). Il nous semble important de souligner que le test de transformation lymphoblastique mesurerait un des paramètres de la réponse à médiation cellulaire et non pas l'hypersensibilité retardée, terme qu'il faut réserver pour désigner le stade tertiaire, pathologique de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ce test, par ailleurs, ne semble pas permettre d'établir pour l'allergie microbienne le lien de causalité entre la sensibilisation à l'agent infectieux et la responsabilité de cette sensibilisation dans les symptômes présentés par le malade (WOLFROMM R., 1972).

Ainsi apparaît un certain parallélisme entre le processus immunitaire à médiation humorale et celui à médiation cellulaire. A l'inverse, une indépendance relative apparaît exister entre le système immunitaire sécrétoire et l'immunité générale. Cette indépendance est liée à l'existence d'une immunoglobuline particulière, l'IgA sécrétoire, et à une régulation distincte où la stimulation locale joue un rôle prépondérant. Les variations que nous avons constatées pour les taux de l'IgA salivaire confirment ce fait.

L'indépendance entre les deux systèmes n'est pourtant que relative. Pendant les phénomènes inflammatoires aigus survient ce que Fazekas De St Groth a appelé l' "effet pathotopique", c'est-à-dire l'afflux d'anticorps sériques sur le lieu des lésions, conséquence d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. C'est ainsi que nous paraît s'expliquer la nette augmentation du rapport IgA salivaire / IgA sérum pour les valeurs de l'indice gingival supérieures à 1,50. Cette augmentation est probablement due au passage d' IgA 7 S dans la salive. Lors d'une rupture de la compartimentation entre le système sécrétoire et le système général, les anticorps sériques apparaissent dans les sécrétions. Il semble très probable que l'inverse se produit également et qu'une certaine quantité

d'anticorps sécrétoires pénètre dans la circulation. Des anticorps humains, réagissant dans un système d'hémagglutination avec l'IgA sécrétoire mais sans action sur l'IgA sérique, ont été mis en évidence chez 14 % des sujets normaux, chez 8 % des malades présentant une affection intestinale chronique, pour plus de 50 % des malades atteints d'ulcère peptique ou de cirrhose alcoolique (WILSON I.D., juin 1972).

Le système immunitaire doit être considéré comme un ensemble dynamique, à compartiments multiples, d'éléments dont les composants morphologiques et les fonctions sont en perpétuel remaniement. Entre chacun des éléments existent des interactions. Ainsi se constitue un système dont l'équilibre continuellement remis en cause, est continuellement restauré chez le sujet "en bonne santé". Comme tous les mécanismes physiologiques, la réponse immunitaire doit être considérée comme un système d'adaptation par lequel l'organisme s'efforce de maintenir l'homéostasie de ses composants internes avec l'environnement extérieur.

Lorsque l'hôte est confronté avec un stimulus étranger, s'installe une période de déséquilibre, bientôt prise en charge par une réponse immunitaire appropriée. L'équilibre est alors restauré.

Si le stimulus et la réponse ne sont pas appropriés l'un à l'autre alors survient le déséquilibre immunitaire. Ce concept possède une valeur manifeste pour l'immunopathologie.

Un déséquilibre immunitaire peut exister entre le système immunitaire sécrétoire et le système général, donnant naissance à une pathologie.

Au cours des affections virales localisées, la protection n'est pas en rapport avec le taux des anticorps sériques mais se trouve liée à la présence d'anticorps IgA sécrétoires. Ce fait a été démontré pour les affections de l'appareil

respiratoire comme l'influenza, du tractus gastro-intestinal, comme poliomyélite.

On constate également que la présence d'anticorps sériques accompagnée d'une absence d'IgA sécrétoire locale conduit bien davantage à un état d'hypersensibilité qu'à une immunité protectrice.

La maladie due au virus respiratoire syncytial survient fréquemment pendant les 6 premiers mois de la vie, alors que le sérum de l'enfant contient de l'IgG d'origine maternelle, en l'absence d'IgA (arrêtée par la barrière placentaire).

Après vaccination par un vaccin tué (rougeole ou virus respiratoire syncytial), on observe une augmentation des anticorps IgG sériques et une absence de stimulation des IgA sécrétoires. Lors d'un contact avec le virus vivant, l'enfant présente une forme de maladie beaucoup plus sévère que chez les sujets non-vaccinés. L'antigène viral se combine alors dans le poumon avec l'IgG sérique, provoquant l'accumulation d'immunscomplexes, puis d'une hypersensibilité localisée de type Artus, conduisant à de sévères lésions locales. Bien que les preuves directes n'existent pas, il est très probable que des réactions d'hypersensibilité retardée jouent également un rôle dans la pathogénèse (BELLANTI, 1971).

La notion de déséquilibre immunitaire entre le système immunitaire sécrétoire et le système général, donnant naissance à une pathologie, s'applique-t-elle aux parodontopathies ?

Afin d'explorer cette éventualité, nous avons établi les diagrammes montrant selon les variations de l'indice parodontal (stades de la maladie) les valeurs des rapports IgG sérique / IgA salivaire (Diagramme nº 17), IgA sérique/IgA salivaire (Diagramme nº 18) et IgM sérique/IgA salivaire.

Une courbe, délimitant le domaine de variation, a été

tracée dans chaque cas. On peut constater :

- pour les rapports concernant les 3 immunoglobulines sériques, les courbes-limites possèdent une allure très voisine.
- la valeur des rapports Immunoglobulines sériques / IgA salivaire est à peu près constante chez les sujets en bonne santé (indice voisin de 0)
- cette valeur subit des variations de très grande amplitude au cours du stade inflammatoire aigu de la maladie (indice compris entre 0,50 et 2). Cette notion capitale est dissimulée par l'utilisation de moyennes, en présence d'environ un tiers de cas très augmentés et de deux-tiers de cas diminués.
- cette valeur subit des variations dont l'amplitude est de moins en moins grande, au fur et à mesure que s'accroît l'indice parodontal (indice supérieur à 2).
- la courbe-limite du domaine de variation paraît tendre, de façon asymptotique, pour les plus hautes valeurs de l'indice, vers la valeur moyenne des sujets en bonne santé pour l'IgA et l'IgM, vers une valeur diminuée par rapport à celle des sujets en bonne santé pour l'IgG.
- les courbes-limites présentent une ressemblance avec les courbes obtenues en mécanique pour un système asservi entrant d'abord en résonnance puis subissant des oscillations amorties.

Le déséquilibre immunitaire, lié aux phases aiguës de la maladie, que ces constatations nous permettent d'évoquer, concerne les trois immunoglobulines sériques. Si l'aspect global est le même pour les trois rapports, il apparaît qu'il n'y a pas simultanéité constante.

Une augmentation commune aux trois rapports ne se rencontre que dans 11 cas sur 25. Quand le rapport IgG sérique / IgA salivaire est augmenté les deux autres rapports le sont également, dans tous les cas. Si le rapport IgG n'est jamais seul augmenté, on constate des augmentations isolées ou conjointes des deux autres rapports ; nous n'avons pas d'interprétations pour ces faits.

Il est frappant de constater que toutes les valeurs augmentées du rapport IgG sérique / IgA salivaire se situent dans la région des indices parodontaux qui reflètent la phase aiguë de la maladie. Par contre dans cette même région, seul un tiers des cas présente des valeurs augmentées, les deux autres tiers paraissant, au contraire sensiblement diminués (Diagramme 17). Cet aspect particulier, pourrait s'expliquer par les poussées évolutives successives de la maladie, bien connues des cliniciens. La récurrence de ces affections serait évocatrice d'une succession de phases de déséquilibre immunologique.

Tous les compartiments du système immunitaire participent au processus de déséquilibre, en interaction continuelle, et, selon les cas, successivement ou simultanément. L'immunité à médiation cellulaire, le système du complément sont très certainement des participants actifs à ce processus.

L'aspect de nos diagrammes nº 17 et 18 ne pourrait-il s'expliquer simplement par l'accroissement constaté du taux des anticorps sériques, et spécialement de l'IgG, au cours des affections de type aigu ? Plusieurs arguments nous incitent à penser que cette explication est insuffisante :

- la valeur du rapport IgG sérique / IgA salivaire n'est augmentée que dans un tiers des cas, alors que ces malades sont assez comparables sur le plan clinique.
- en comparant le tableau XII et le diagramme 17, on constate pour les hautes valeurs de l'indice (supérieures à 2,50),qui correspondent à la chronicité, une importante augmentation du taux des IgG sériques alors qu'au contraire apparaît une diminution et une stabilité des valeurs du rapport IgG sérique / IgA salivaire.

Les résultats de ce travail semblent apporter des arguments en faveur de l'hypothèse suivante :

La défense des surfaces muqueuses est assurée par un système immunitaire, à compartiments multiples. En dehors des

maladies provoquées par les carences immunitaires, une pathologie peut être induite par un déséquilibre existant entre les différents compartiments du système. La présence d'anticorps sériques, à taux élevés, en l'absence d'anticorps locaux de type IgA sécrétoire, peut conduire à une réponse immunitaire aberrante, l'hypersensibilité survenant, à la place de l'immunité protectrice.

Dès 1924, un processus d'anaphylaxie locale, type Artus, était provoqué pour les parodontites (HULIN). Un chien, sensibilisé par une injection intraveineuse de 5 ml d'ovalbumine, recevant des applications quotidiennes d'ovalbumine au niveau de la gencive, présentait au bout de 6 semaines une gingivite ulcéro-nécrotique avec alvéolyse importante.

Quel type d'hypersensibilité pourrait être en cause au cours des parodontopathies ?

Une hypersensibilité de type I (maladies atopiques) ne paraît pas correspondre au tableau clinique observé. Nous n'avons par ailleurs, constaté aucune éosinophilie chez nos malades. Par analogie avec ce qui a été décrit pour les complications produites par l'utilisation de vaccins constitués de virus rougeoleux tué, il paraît légitime d'évoquer d'abord l'effet pathogène des complexes immuns antigène-anticorps solubles de l'hypersensibilité de type III (type Artus). Ces immuns-complexes activent la séquence du complément. Des produits biologiquement actifs sont alors libérés, provoquant des changements de la perméabilité vasculaire, la contraction des muscles lisses et le chimiotactisme des neutrophiles. Il en résulte un oedème et une perméabilité accrue des tissus gingivaux qui permettront alors, à nouveau la pénétration des antigènes bactériens qui conduira à une nouvelle stimulation du système immunitaire. De plus, les neutrophiles par leur phagocytose des produits bactériens libéreront des enzymes lysosomales génératrices de lésions tissulaires (MERGENHAGEN et coll., 1970).

Le rôle des neutrophiles semble capital pour la constitution des lésions constatées à la suite d'une invasion microbienne (TAICHMAN, 1970).

La constatation que nous avons faite d'une neutropénie qui augmente en même temps que l'inflammation est peut-être un argument en faveur de l'existence d'une hypersensibilité type Artus pendant la phase aiguë de la maladie. La possibilité de l'intervention d'une hypersensibilité retardée (type IV) est également vraisemblable mais les preuves directes manquent.

Quels antigènes sont en cause dans les immuns-complexes ? Notre travail n'apporte aucune lumière sur ce point. L'importance relative de la réponse dans chacune des classes d'immunoglobuline ne permet pas, à notre avis, de mettre en évidence la nature de l'antigène inducteur. De très nombreux travaux ont montré l'importance des antigènes bactériens et des endotoxines au cours des affections des muqueuses.

La participation d'antigènes viraux, bien que beaucoup moins étudiée, nous paraît devoir être très importante. Le mécanisme pathogénique évoqué par notre hypothèse, n'a été cité, jusqu'à présent que pour les maladies virales. La protection des muqueuses contre les maladies virales est liée au taux d'IgA 11 S présent dans les sécrétions. Pour les bactéries le rôle protecteur reste hypothétique. Après une grippe se produisent des lésions de l'épithélium pulmonaire, qui donnent une porte d'entrée au staphylocoque doré qui provoquera l'apparition d'une pneumonie. Le même type d'action peut être envisagé au niveau de la muqueuse buccale et les cliniciens connaissent bien les retentissements sur la gencive des grippes, de la rougeole, de l'herpes.

A l'infection bactérienne constante, semble devoir s'ajouter tout au long de la maladie une composante virale.

Quelles causes peut-on attribuer à la rupture de l'équilibre immunitaire ? Elles sont aussi diverses que le sont les aggresseurs éventuels. Il nous semble qu'une atteinte virale puisse très fréquemment jouer un rôle de tout premier plan dans la rupture de l'équilibre. Un certain nombre de conditions prédisposantes physiques et émotionnelles peuvent altérer l'expression de la réponse immunitaire. Citons les polluants, les médicaments, les additifs chimiques, les insecticides. L'alcool déprime directement les fonctions et le métabolisme des phagocytes, la dénutrition abaisse la réponse immunitaire et il semblerait que la grossesse augmente la susceptibilité à certaines maladies infectieuses.

Il existe enfin des facteurs génétiques de prédisposition à l'infection qui concernent ou non le système immunitaire.

Notre travail s'est efforcé de comprendre la nature de la réponse immunitaire humorale et sécrétoire au cours des parodontopathies.

Il nous semble, que, pour ces affections, le rôle prédominant soit joué par la notion de déséquilibre immunitaire. Cette hypothèse mériterait d'être vérifiée par d'autres travaux sur la nature et la localisation des immuns-complexes, sur le rôle des virus, sur l'ensemble des facteurs spécifiques et non spécifiques de la réponse immunitaire. Il serait également nécessaire d'envisager un rôle possible pour l'IgE qui est, avec l'IgA la seule immunoglobuline localement synthétisée. Il faudrait approfondir nos connaissances sur le composant secrétoire et sur le rôle éventuel des anticorps sériques anti-IgA sécrétoire.

Il serait intéressant de recherche sur un modèle expérimental animal si un déséquilibre immunitaire peut être obtenu et quelles en sont les conséquences pathologiques.

Si la pathogénèse de la maladie par le déséquilibre immunitaire était prouvée, des perspectives thérapeutiques pourraient s'ouvrir, la stimulation locale des IgA sécrétoires semblant assez facile à obtenir.

L'hypothèse d'une pathologie induite par un déséquilibre immunitaire s'est déjà montrée fructueuse dans le domaine respiratoire. Elle peut le devenir dans tous les domaines du système immunitaire sécrétoire et en tout premier lieu pour le tractus gastro-intestinal.

-:-

CONCLUSIONS

L'explication par les seuls facteurs locaux, de l'étiopathogénie des parodontopathies est insuffisante. Il est nécessaire de procéder à l'examen de tous les processus qui contribuent à la défense de l'hôte, face aux aggressions subies par la cavité buccale.

La fonction de base du système immunitaire est de détecter puis d'éliminer de l'organisme toutes substance reconnue comme étrangère. La défense immunitaire comporte des mécanismes non-spécifiques tels l'inflammation et la phagocytose, des mécanismes spécifiques à médiation humorale et cellulaire.

La résistance à l'infection n'est pas toujours en corrélation avec la quantité d'anticorps circulants. De la notion d'immunité locale est né le concept de système immunitaire sécrétoire justifiée par :

1. une différence majeure de composition entre les immunoglobulines sériques et celles de tous les fluides de sécrétion (dominées par l'IgA).

2. Une régulation indépendante des immunoglobulines sériques et sécrétoires.

Dans tous les fluides de sécrétion, se rencontre une immunoglobuline A particulière, de poids moléculaire 190.000, de coefficient de sédimentation 11.4 S, composée de deux molécules d'IgA sérique et de deux protéines n'appartenant pas à la classe des immunoglobulines : le composant sécrétoire et la chaîne J.

Le composant sécrétoire dont le rôle biologique n'est pas connu confère à la molécule d'IgA sécrétoire une résistance accrue aux enzymes protéolytiques.

Les IgA sécrétoires n'ont pas pour origine un transfert des IgA plasmatiques. La molécules d'IgA est synthétisée dans les plasmocytes du chorion de la plupart des muqueuses et dans les glandes exocrines. Le composant sécrétoire est probablement synthétisé dans les cellules épithéliales où s'effectue la rencontre avec les molécules d'IgA.

A la différence du système immunitaire humoral, le système sécrétoire répond aux stimulations antigéniques locales par une production également locale d'IgA sécrétoire.

L'IgA sécrétoire semble jouer un rôle dans la protection des muqueuses contre les infections, particulièrement au cours des atteintes virales. L'absence totale d'IgA est pourtant compatible avec une bonne santé. Une compensation par d'autres immunoglobulines interviendrait alors.

Au cours des affections chroniques, on constate toujours une élévation significative du taux des IgA sécrétoires.

Pour 48 malades atteints de parodontopathies, à des stades variés, nous avons établi un dossier clinique complet. Il a été procédé pour chacun au calcul de l'indice parodontal, reflet du stade de la maladie, de l'indice gingival qui donne une évaluation de l'état inflammatoire, de l'indice de mobilité. D'autres groupes ont été établis d'après le diagnostic, la précocité, l'évolutivité, l'âge, l'usage du tabac.

Une exploitation mathématique des résultats a été effectuée, à l'aide d'un ordinateur, par la méthode d'analyse factorielle des correspondances.

Pour le sang de chaque malade ont été pratiqués :
- un examen hématologique,
- une analyse immunoélectrophorétique,
- un dosage des immunoglobulines G, A et M.

Pour la salive mixte :
- taux des protéines totales
- dosage de l'IgA sécrétoire, de l'IgG salivaire
- mesure du pH.

Les immunoglobulines sériques ont été mesurées par immunodiffusion radiale (méthode de Mancini) ; les immunoglobulines salivaires par une variante de cette méme méthode qui permet de procéder aux mesures sans concentration préalable de la salive.

Pour les valeurs croissantes de l'indice gingival, on constate
- un accroissement significatif du taux des IgA salivaires et du rapport IgA salive / protéines salivaires totales.
- une diminution significative du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants
- des variations non-significatives du taux des immunoglobulines sériques, des protéines salivaires, du nombre de lymphocytes circulants.
- une augmentation du rapport IgA salve / IgA sérum pour les valeurs les plus élevées.

Pour des valeurs croissantes de l'indice parodontal, on constate :
- un accroissement significatif du taux des IgA salivaires et du rapport IgA salive / protéines totales salivaires
- un faible accroissement du taux des protéines salivaires totales.
- le taux des IgA sériques, le nombre des lymphocytes circulants sont augmentés pour les valeurs les plus élevées de l'indice pour ces mêmes valeurs, le taux de l'IgM sérique est diminué. Il est augmenté pour les valeurs moyennes de l'indice. Les polynucléaires circulants sont diminués dans les premiers stades de la maladie.

Lorsque l'âge augmente, on constate :

- une augmentation significative de l'IgA sérique et une diminution de l'IgM sérique. L'IgG sérique augmente jusqu'au 3e groupe (de 45 à 55 ans) pour diminuer ensuite.
- les protéines salivaires totales diminuent.

L'usage du tabac entraîne :

- une légère diminution des IgG et IgA sériques
- une augmentation du taux des IgA salivaires, des protéines salivaires totales, une diminution du rapport IgA salive / protéines salivaires totales.

En dehors d'une nette augmentation de l'IgM sérique chez la femme, il n'existe pas de variations liées au sexe.

L'examen de tableau récapitulatif des variations montre :

- des variations indépendantes des IgA sériques et salivaires.
- des sens de variations opposés entre l'IgG et l'IgM sériques, sauf pendant l'installation de la réaction immunitaire et aux âges les plus avancés.

Pour étudier les rapports entre le système immunitaire sécrétoire et le système humoral un diagramme a été établi des variations des 3 rapports IgG sérum/IgA salive, IgA sérum / IgA salive, IgM sérum / IgA salive en fonction des valeurs de l'indice gingival et parodontal.

L'examen des valeurs individuelles montre l'existence de très grandes variations de part et d'autres de la moyenne, pendant la période d'installation de la maladie, correspondant aux stades inflammatoires de début.

Ces oscillations, reflet d'un déséquilibre entre les systèmes immunitaires sécrétoires et humoraux, s'amortissent pour les stades les plus avancés de la maladie, pour les états inflammatoires les plus importants.

Une diminution du taux des IgG sériques, au début de la maladie, ne permet pas de conclure à l'existence d'une carance immunitaire, même limitée, dans les parodontopathies.

Nos tableaux confirment l'existence d'un effet de feed-back de l'IgG sur l'IgM. Nous trouvons, une diminution du taux des immunoglobulines, pour les âges les plus élevés.

L'ordre de prédominance des immunoglobulines sériques recouvre pour nos malades les données de la phylogénèse et de l'ontogénèse : le taux maximum d'IgM est atteint avant 35 ans, le taux maximum d'IgG de 45 à 55 ans, le taux maximum d'IgA au-dessus de 55 ans.

La diminution du taux de toutes les immunoglobulines sériques qui survient pour les plus hautes valeurs de l'indice gingival (phases inflammatoires aiguës), pourrait s'expliquer par effet de tolérance immunitaire aux très hautes doses d'antigène. Pour ces mêmes valeurs, une sécrétion accrue d'IgA sécrétoire est constatée.

L'étude des résultats obtenus pour l'indice parodontal (qui reflète l'évolution de la maladie) nous montre l'existence de deux processus inflammatoires distincts, le premier survenant lors de l'installation de la maladie, le second accompagnant le stade terminal.

Les immunoglobulines A salivaires montrent des variations totalement différentes de celles de l'IgA sérique. L'augmentation de leur taux paraît être sous la dépendance prépondérante de la stimulation antigénique locale : elle est en général observée pour les phases les plus aiguës du processus inflammatoire, pour les stades les plus évolutifs de la maladie.

Les immunoglobulines A sécrétoires ne donnant pas lieu au phénomène de la réponse anamnestique, leur biosynthèse est

indépendante de l'historique de la maladie. Il semble légitime d'attribuer les très grandes variations observées dans les mesures de l'IgA salivaire à la très grande variété et à l'intensité très variable des stimulii antigéniques en action.

Lors de l'aggravation du processus inflammatoire, le nombre par mm3 de polynucléaires neutrophiles décroit régulièrement. Ce fait peut s'expliquer par un trouble de répartition, conséquence du chimiotactisme des neutrophiles induit soit directement par les bactéries, soit par l'activation de la séquence du complément par les immunscomplexes.

Le système immunitaire doit être considéré comme un ensemble dynamique, à compartiments multiples, d'éléments dont les composants morphologiques et les fonctions sont en perpétuel remaniement. Lorsque l'hôte est confronté avec un stimulus étranger, s'installe une période de déséquilibre, bientôt prise en charge par une réponse immunitaire appropriée. L'équilibre est alors restauré.

Si le stimulus et la réponse ne sont pas appropriés l'un à l'autre alors survient un déséquilibre immunitaire, donnant naissance à une pathologie.

La notion de déséquilibre immunitaire entre le système immunitaire sécrétoire et le système humoral, permet elle d'expliquer l'étiopathogénie des parodontopathies ?

Des diagrammes sont établis, montrant les variations des rapports existants entre les immunoglobulines sériques et salivaires, pour les différentes valeurs de l'indice parodontal. Des variations de très grande amplitude sont enregistrées au cours du stade inflammatoire aigu de la maladie et à ce moment là seulement. Les courbes limites du domaine de variation présentent une ressemblance avec celles obtenues en mécanique avec un système entrant d'abord en résonnance puis subissant des oscillations amorties.

Le déséquilibre immunitaire, lié aux phases aiguës de la maladie, met en jeu les trois immunoglobulines sériques, sans simultanéité constante des variations.

L'hypothèse suivante est discutée :

La défense des surfaces muqueuses est assurée par un système immunitaire, à compartiments multiples. En dehors des maladies provoquées par une carence immunitaire, une pathologie peut être induite par un déséquilibre existant entre les différents compartiments du système. La présence d'anticorps sériques, à taux élevés, en l'absence d'anticorps locaux de type IgA secrétoire, peut conduire à une réponse immunitaire aberrante, l'hypersensibilité survenant à la place de l'immunité protectrice. La recurrence de ces affections serait évocatrice d'une succession de phases de déséquilibre immunologique.

L'intervention, au cours des parodontopathies, d'une hypersensibilité type III (effet des immunscomplexes antigène-anticorps), est probable. Une intervention de l'hypersensibilité à médiation cellulaire de types IV est également vraisemblable.

Si l'importance des antigènes bactériens et des endotoxines est démontrée, lors de ces affections, des arguments sont donnés en faveur d'une participation des antigènes viraux, spécialement au moment de la rupture de l'équilibre.

L'hypothèse d'une pathologie induite par un déséquilibre immunitaire s'est déjà montrée fructueuse dans le domaine respiratoire. Elle peut le devenir dans tous les domaines du système immunitaire sécrétoire et en tout premier lieu pour le tractus gastro-intestinal.

Vu :

Le Président :

Signé : A. CHAPUT

Vu :

Le Président de l'Université René Descartes :

Signé : J. FREZAL

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Univserité de Paris :

Signé : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ADINOLFI M., GLYNN A.A., LYNDSAY M., and MILNE M. (1966).
Serological properties of gamma A antibodies in Escherichia coli present in human colostrum.
Immun. 10 : 517-28.

AMMAN A.J. and HONG B. (1970)
Selective IgA deficiency and autoimmunity.
Clin. Exp. Immun. 7 : 833.

ARTENSTEIN M.S., BELLANTI J.A. and BUESCHER E.L. (1964).
Identification of the antiviral substance in nasal secretions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117 : 558-64.

BAZIN H., MALDAGUE P. and HEREMANS J.F. (1970).
The metabolism of different immunoglobulin classes in irradiated mice II. Role of the gut.
Immunology, 18 : 361-8, March 1970.

BELLANTI J.A. (1971).
Immunology. Philadelphia, W.B. Saunders Cº, p. 503.

BELLANTI J.A., SANGA R.L., TINA L.U., KLUTINIS B., WARD P.A. (1971).
Factors leading to the local production of respiratory antibody : the problems associated with immunologic imbalance.
Conf. Secretory Immunolo. Syst. 1969, p. 95.

BENZECRI J.P.
4e leçon d'analyse factorielle (1963).

BENZECRI J.P.
Sur les algorithmes de classification, RENNES (1965 a) et cours I.S.U.P. - PARIS 1965-1966.

BENZECRI J.P.
Problèmes et méthodes de la taxonomie, RENNES (1965 b) et cours I.S.U.P., PARIS 1965-1966.

BESREDKA A. (1927)
Local immunization.
BALTIMORE, Williams and Wilkins Cº.

BROWN W.R., NEWCOMB R.W. and ISHIZAKA 1970.
Proteolytic degradation of exocrine and serum immunoglobulin.
J. Clin. Invest. vol. 49, Pa. 1374-80.

BUCKLEY R.H. and DEES S.C. (1969)
Correlation of milk precipitins with IgA deficiency.
New Eng. J. Med. 281 : 465-9.

BURROWS, ELLIOTT, HAVEN (1947).
Study of immunity to Asiatic cholera.
J. Inf. Des., vol. 81, p. 261-281.

BUTTERWORTH M., Mac CLELLAN B., ALLAN SMITH M. (1967).
Influence of sex on immunoglobulin levels.
Nature, 214, 1244, 17th June 1967.

CHANOCK R.M. (1971).
Local antibody and resistance to acute viral respiratory tract disease.
Conf. Secretory Immunol. Syst. 1969, p. 83.

CHODIRKER W.B. and TOMASI T.B. (1963).
Gammaglobulins : Quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids.
Science 142, 1080.

CATE T.R., ROSEN R.D., DOUGLAS R.G. Jr, BUTLER W.T. and COUGH R.B. (1966).
The rôle of nasal secretion and serum antibody in the

rhinovirus common cold.
Amer. J. Epidem. 84 : 352-63, sept. 66.

CEDERBLAD G., JOHANSSON B.G. and RYMO L. (1966).
Reduction and proteolytique cleavage of immunoglobulin A from human colostrum.
Acta Chem. Scand. 20 : 2349.

CENTIFANTO Y.M., LITTE J.M. and KAUFMAN H.E. (1970).
The relationship between virus chemotherapie, secretory antibody formation and recurrent herpetic disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 173 : 649.

COLLINS WILLIAMS C., KOKUBU H.L., LAMENZAC (1972).
Incidence of isolated deficiency of IgA in the serum of canadian children.
Annals of Allergy, January 30, p. 11-23.

CORDIER B.
Thèse de Sciences. RENNES (1965).

CRABBE P.A. (1967).
Signification du tissu lymphoide des muqueuses digestives.
Bruxelles, Arscia, et Paris, Maloine, 1967.

CRABBE P.A., BAZIN H., EYSSEN H. and HEREMANS J.F. (1968).
The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut. The germ free intestinal tract.
Int. Arch. Allerg. 34 : 362-75.

CRABBE P.A., NASH D.R., BAZIN H., EYSSEN H. and HEREMANS J.F. (1969).
Antibodies of the IgA type in intestinal plasma cells of germ free mice after oral or parenteral immunization with ferritin.
J. Exp. Med. 130, 723.

CRABBE, NASH, BAZIN (1970).
Immunohistochemical observations on lymphoïd tissue from conventional and germ free mice.
Lab. Invest. 22, 448.

CRAIG S.W., CEBRA J.J. (1971).
Peyers patches : an enriched source of precursed for IgA producing immunocytes in the rabbit.
J. Exp. Med. 134, 188 à 200.

DENNIS E.G., HORNBROOK M.M. and ISHIZAKA K. (1964).
Serum proteins in sputum of patients with asthm.
J. Allergy, 35,464.

FAZEKAS de St GROTH S. (1950).
Influenza : a study in mice.
Lancet 1 : 1101-5, June 50.

FEINSTEIN D. and FRANKLIN E.C. (1966).
Two antigenically distinguishable subclasses of human A myeloma proteins differing in their heavy chains.
Nature : 212 : 1496.

FRANZL R.E. and Mc MASTER P.D. (1968).
The primary immune response in mice : the enhancement and suppression of hemolysin production by a bacteriol endotoxin.
J. Exp. Med. 127, 1087 à 1107, 1er juin 68.

GRAY H.M., ABEL C.A., YOUNT W.J. and KUNKEL H.G. (1968).
A subclass of human gamma A-globulins (gamma A2) wich lacks the disulphide bonds linking heavy and light chains.
J. Exp. Med. : 128 : 1223-36.

GRISCELLI C., VASSALI P. and McCLUSKEY R.T. (1969).
Distribution of large diving lymph node cells syngeneic recipient rats after intra-veinous injection.
J. Exp. Med. 130, 1427.

HALL J.G., SMITH M.E., EDWARD P.A. and SHOOTER K.V. (1969).
The low concentration of macroglobulins antibodies in peripheral lymph.
Immunology, 16, 773.

HALPERN M.S. and KOSHLAND M.E. (1970).
Novel sub-units in secretory IgA.
Nature (LONDON), 228, 1276.

HANSON L.A. (1961).
Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum.
Int. Arch. Allergy, 18, 241.

HAVEZ R., DEGAND P., ROUSSEL P., VOISIN C., BIZERTE G. and GERNEZ-RIEUX (1966).
Identification des A globulines de la kallicréine et de la transferrine dans la muqueuse bronchique humaine.
C.R. Acad. Sci. (PARIS) 262, 1777, 1966.

HEREMANS J.F., HEREMANS M.T. and SCHULTZE H.E. (1959)
Isolation and description of a few properties of the beta globulins of human serum.
Clin. Chim. Acta 4, 96.

HEREMANS J.F. (1968).
Immunoglobulin formation and function in different tissues.
Curr. Topics Microbiol. Immun. 45 : 131-203.

HEREMANS J.F. (1971)
Peroral stimulation of IgA antibody formation in mice.
Conf. Secretory Immunol. Syst. 1969, p. 309.

HEREMANS J.F., BAZIN H., 1971.
Antibodies induced by local antigenic stimulation of mucosal surfaces.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 31 décembre 1971.

HULIN Ch. (1941).
Les parodontoses pyorrhéiques.
PARIS, R. Foulon, 1941.

IVANYI L. and LEHNER T. (1971).
Lymphocyte transformation by sonicates of dental plaque in human periodontal disease.
Arch. Oral. Biol., vol. 116, p. 1117-1121.

ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., LEE E.H. and FUDENBERG (1965).
Immunochemical properties of human A isohemagglutinin I. Comparisons with IgG and IgM globulin antibodies.
J. Immunol. 95, 197.

KEIMOVITZ R.I. 1964.
Ig in normal tracheo-bronchial washings, qualitative and quantitative studies.
J. Lab. Clin. Med. 63, 54.

KORENBLATT P.E., ROTHBERG R.M., MINDEN P. and FARR R.S. (1968).
Immune response of human adults after oral and parenteral exposure to bovin serum albumin.
J. Allerg. 41 : 226-35, Apr. 68.

KUNKEL H.G. and PRENDERGAST R.A. (1966).
Subgroups of gamma A immune globulines.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 122 : 910.

LAURELL C.B. (1966).
Proc. 14th Coll. Protides biol. Fluids, p. 499. BRUGGE.

LAWTON A.R. and MAGE R.G. (1969).
The synthesis of secretory IgA in the rabbit I Evidence of synthesis as a 11 S dimer.
J. Immun. 102 : 693.

LEWIS D.M., LEROY, LAPP N., BURELL R. (1970).
Quantitation of secretory immunoglobulin A in chronic pulmonary diseases.
Am. Rev. Resp. Dis., 101, 55.

McMASTER P.D. and FRANZL R.E. (1er juin 1968).
The primary immune response in mice. 2 Cellular responsive of lymphoid tissue accompagning the enhancement or complete suppression of antibody formation by a bacteriol andotoxin.
J. Exp. Med. 127, 1109 à 1125.

MANCINI G., CARBONARA A.O. and HEREMANS J.F. (1965).
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Int. J. Immunochem. 2 : 235-54.

MARTINEZ TELLO J.F., BRAUN D.G. and BLANC W.A. (1968).
Immunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particularly in cystic fibrosis of the pancreas.
J. Immunol. 101, 989.

MASUDA T., KURIBAYASHI K., KANAOKA M. (1969)
A new allotypic antigen of rabbit colostral gamma A immunoglobulin.
J. Immun. 102 : 1156.

MERGENHAGEN S.F., TEMPEL T.R. and SNYDERMAN R. (1970).
Immunologic reactions and periodontal inflammation.
J. Dental Res. supp. nº 2, vol. 49 : 256.

MESTECKY J., KULHAVY R. and KRAUS F.W. (1971).
J. Chain : class distribution and site of attachment to the human immunoglobulin.
Fed. Proc. 30, 1527.

MESTECKY J., ZIKAN J. and BUTLER W.T. (1971).
Secretory IgA presents of a common polypeptide chain different from light chains.
Science, 171, 1163.

MESTECKY J., KRAUS F.W. and VOIGT S.A. (1970).
Proportion of human colostral immunoglobulin A molecules containing the secretory determinant.
Immunology, 18, 237.

MILLS J., KNOPF H.L., VAN KIRK J., CHANOCK R.M. (1971).
Significance of local respiratory tract antibody syncytial virus.
Conf. secretory Immunol. Syst., 1969, p. 149.

NASH D.R., CRABBE P.A., BAZIN H., EYSSEN H. and HEREMANS J.F. (1969 a)
Specific and non-specific immunoglobulin synthesis in germ free mice immunized with ferritin by different routes.
Experientia 25, 1094.

NEW COMB R.W., ISHIZAKA K. and DE VALDX B.L. (1969)
Human IgG and IgA diphteria antitoxins in serum nasal fluids and saliva.
J. Immun. 103 : 215-24, Aug. 1969.

NEWCOMB R.W., NORMANSELL D. and STANWORTH D.R. (1968).
A structural study of human exocrine IgA globulin.
J. Immun. 101 : 905-14, nov. 68.

OGRA P.L. and KARZON D.T. (1969).
Poliovirus antibody response in serum and nasal secretions following intranasal inoculation with inactivated poliovaccine.
J. Immun. 102 : 15-18, 1969.

OGRA P.L. and KARZON D.T. (1969).
Distribution of polivirus antibody in serum, nasopharynx and alimentary tract following segmental immunization of lower alimentary tract with polio vaccine.
J. Immun. 102 : 1423-30, juin 69.

PERKINS J.C., KNOPF H.L., KAPIKIAN A.Z., CHANOCK R.M. (1971).
The relative role of serum and nasal secretory neutralizing antibodies in protection against experimental rhinovirus illness.
Conf. Secretory Immunol. Syst. p. 203.

RAMFJORD S.P. (1959).
Indices for prevalence and incidence of periodontal disease.
J. Periodont. 30 : 50-59.

REMINGTON J.S., VOSTI K.L., LIETZE A. and ZIMMERMAN A.L.
Serum proteins and antibody activity in human nasal secretions.
J. Clin. Invest. 43 : 1613-24.

ROCKEY J.H., HANSON L.A., HEREMANS J.F., KUNKEL H.G. (1964).
Beta 2 A aglobulinemia in two healthy men.
J. Lab. Clin. Med., 63, 205.

ROSSEN R.D., SOUTH M.A., BUTLER W.T. (1968).
In protides of biological fluids.
Proceedings of the 6th Colloquium. Edited by Peters, p. 325, Pergamon OXFORD.

ROTHBERG R.M., KRAFT S.C. and FARR R.S. (1967);
Similarities between rabbit antibodies produced following ingestion of bovine serum albumin and following parenteral immunization.
J. Immun. 98 : 386-95.

RUSSEL A.L. (1956).
A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease.
J. Dent. Res. 35 : 350-359.

SCHWICK H.C. et STÖRIKO K. (1965).
Proc. 10e Congrès Europ. Soc. Haematol. STRASBOURG, 1965

SMALL P.A., CURRY J.H., WALDMAN R.H. (1971).
Characteristics of the secretory immunologic system.
Conf. Secretory Immunologic System 1969, p. 13.

SMITH J.W., HAND W.L., SANFORD J.P. (1972).
Local synthesis of secretory IgA in experimental pyelonephritis.
J. Immunol. 108, 867.

SMITH C.B., BELLANTI J.A. and CHANOCK R.M. (1967).
Immunoglobulins in serum and nasal secretions following infection with type I parainfluenza virus and injection of inactivated vaccines.
J. Immun. 99 : 133-41.

SMITH C.N., PURCELL R.H., BELLANTI J.A. and CHANOCK R.M. (1966)
Protective effect of antibody to parainfluenza type I virus.
New Eng. J. Med. 275 : 1145-52.

SOUTH M.A., COOPER M.D., WOOLHEIM F.A., HONG R. and GOOD R.A. (1966).
The IgA system I. Studies of the transport and immunochemistry of IgA in the saliva.
J. Exp. Med. 123 : 615-27.

SOUTH M.A., COOPER M.D., WOOLHEIM F.A. and GOOD R.A. (1968).
The IgA system II. The significance of IgA deficiency studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia telanglectasia.
Amer. J. Med. 44 : 168-78, oct. 68.

STÖRIKO K. (1968).
Normal values for different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion.
Blut, 16.200.

STRANNEGARD O. (1967).
The formation of toxoplasma antibodies in rabbits.
Acta Path. Microbiol. Scand. 71 : 439-49.

STROBER W., BLAES R.M. and VALDMAN T.A. (1970).
The origin of salivary IgA.
J. Lab. Clin. Med. 75, 856.

SVEHAG S.E. and BLOTH B. (1970).
Ultrastructure of secretory IgA and high polymer serum IgA of human and rabbit origin.
Science, 168-847.

TAICHMAN N.S. (1970)
Mediation of inflammation by polymorphonuclear leucocyte as a sequela of immun reactions.
J. of Periodontology, vol. 41, p. 38/228.

TEMPEL et SNYDERMAN R. (1970)
Immunologic reactions and periodontal inflammation.
J. Dental Res. supp. nº 2, vol. 49, 256, 1970.

THAURONT A., THAURONT G., TORCHINSKY (1969)
Contribution à l'étude de l'étio-pathogénie des parodontolyses. Analyse factorielle des correspondances par ordinateur. Communication à la S.O.F., le 24 juin 1969. (non publié). Résumé : information dentaire, p. 3777, 9 oct. 1969.

TOMASI T.B. Jr, and ZIGELBAUM S. (1963).
The selective occurence of gamma I-A globulins in certain body fluids.
J. Clin. Invest. 42 : 1552.

TOMASI T.B. Jr, TAN E.M., SOLOMON A. and PRENDERGAST R.A. (1965).
Characteristics of an immune system common to certain external secretions.
J. Exp. Med. 121 : 101-24, jan. 65.

TOMASI T.B. Jr (1968).
Human immunoglobulin A.
New Eng. J. Med. 279 : 1327-30, dec. 68.

TOMASI T.B. and BIENENSTOCK J. (1968).
Secretory immunoglobulins. In Dixon F. and Kunkel H. (Eds) : Advances in Immunology. New York Academic Press, vol. 9, p. 1-96.

TOMASI T.B. Jr, and CZERWINSKI D.S. (1968).
The secretory IgA system. In Bergsma D. and Good R.A. (Eds) : Immunologic Deficiency Diseases in Man. New York The National Foundation March of Dimes, vol. IV, nº 1, p. 270.

TOMASI T.B. (1971).
The Gamma A Globulins : First line of defense Immunobiology. Stanford, Sinauer, Good, 8, p. 76.

TOMASI T.B., YURCHAK A.M. (1972).
The synthesis of secretory component by the human thymus.
J. Immunol. 108 : 1132.

TORCHINSKY J. (1970).
Immunoglobulines sériques et salivaires dans les parodonpathies.
Rev. Franç. d'Odonto-Stomatologie, 223-236, février 1970.

VAERMAN J.P. and HEREMANS J.F. (1966).
Subclasses of human immunoglobulin A based on difference in the alpha polypeptide chains.
Science 153 : 647.

VAERMAN J.P. and HEREMANS J.F. (1970).
Origin and molecular size of immunoglobulin-A in the mesenteric lymph of the dog.
Immunology, 18 : 27-38, Jan. 70.

VAERMAN J.P. (1970).
Thesis, Sintal LOUVAIN.

VIDAL J., MICHEL F.B., SERRE, MONTGINOUL C. (1971).
Moyens de défense généraux et locaux de la muqueuse respiratoire.
Rev. du Prat., tome XXI, nº 3, 21 janv. 71, p. 423.

WALDMAN R.H., BOND J.O., LEVITT L.P., HARTWIG E.G., PRATHER E. C., BARATTA R.L., NEILL J.S. and SMALL P.A. Jr.
An evaluation of influenza immunization : influence of route of administration and vaccine strain.
Bull. WHO 41 : 543-8.

WALDMAN R.H., MACH J.P., STELLA M.M. and ROWE D.S. (1970).
Secretory IgA in human serum
J. Immun. 104 : 43-47, Jul. 70.

WALDMAN R.H., MANNJ.J. and SMALL P.A. Jr (1969).
Immunization against influenza : prevention of illness in man by aerosolized inactivated vaccine.
JAMA 207 : 520-41, jan. 1969.

WALDMAN R.H., SMALL P.A. and ROWE D.S. (1971).
Utilization of the secretory immunologic system for protection against disease.
Conf. Secretory Immunol. Syst. 1969, p. 129.

WILSON I.D. sept. (1971)
Human serum antibodies specific for secretory IgA.
Section of gastroenterology, Department of medicine.
Univ. of Minnesota Med. School, Minneapolis, Minn. 55, 4555 USA.

WOLFROMM R. (1972).

Techniques en allergie.

Flammarion, Médecine, Sciences, PARIS.

-:-